UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 197 1975 N° 11

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre LEVASSEUR

Né le 8 février 1948 à Montivilliers (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS DE LABORATOIRE EN PARASITOLOGIE ET EN MYCOLOGIE

Président : Monsieur M. GENTILINI (Professeur)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548121_0037

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 197 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre LEVASSEUR

Né le 8 février 1948 à Montivilliers (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS DE LABORATOIRE EN PARASITOLOGIE ET EN MYCOLOGIE

Président : Monsieur M. GENTILINI (Professeur)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A MA MERE

- A MON PERE

- A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GENTILINI

En témoignage de mon admiration

LES ACCIDENTS DE LABORATOIRE

EN

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Les maladies parasitaires, autrefois considérées avec distance comme une pathologie exotique, deviennent une réalité en France, tant pour le praticien généraliste qu'à l'hôpital. Cet état de fait est dû à deux facteurs :

- l'afflux des travailleurs migrants.
- la facilité des voyages intercontinentaux.

En 1972, on comptait en France :

- 780 000 travailleurs en provenance de l'Afrique du Nord, dont 600 000 en provenance de l'Algérie, 110 000 du Maroc, 70 000 de Tunisie.

- environ 60 000 travailleurs en provenance de l'Afrique de l'Ouest francophone dont 50% de Maliens, 30% de Sénégalais, 20% de Mauritaniens.

- enfin une population en provenance des territoires et départements d'Outre-Mer, dont le total est difficile à évaluer, car ces immigrants ne sont assujettis à aucun règlement. Cette immigration toutefois se situe aux environs de 150 à 200 000. [La Santé des Migrants - 1972 (1)].

- il faut y ajouter, bien entendu, les travailleurs venant d'Europe. Mais ceux-ci ne sont que peu ou pas porteurs de parasites.

Le volume des voyages intercontinentaux ne cesse d'augmenter. A peine vacciné, l'européen s'embarque pour une région tropicale, ignorant le plus souvent les règles d'hygiène à suivre. S'il ne les ignore pas, il les néglige.

Revenu en Europe il consultera pour divers troubles. C'est ainsi que même les laboratoires d'analyse les plus modestes reçoivent des prélèvements susceptibles de contenir des parasites. A l'hôpital et dans les laboratoires de recherche, où le personnel est habitué à la parasitologie et à la mycologie, des examens de plus en plus nombreux sont effectués. Le nombre d'accidents de laboratoire croît chaque année. Les examens usuels comportent des risques : examens directs, cultures etc... S'y ajoute l'apparition de techniques immunologiques dont la réalisation comporte des dangers certains et jusque là ignorés.

En bactériologie et en virologie, le risque est inhérent à la manipulation des bactéries et des virus. Il n'en va pas de même en parasitologie, car les parasites suivent des cycles tant chez le vecteur, s'il existe, que chez l'homme. La virulence dépend de l'état dans lequel se trouve le parasite. Cette virulence toutefois n'est pas toujours prévisible.

C'est pourquoi il est nécessaire, afin que le personnel de laboratoire soit mieux protégé, de connaître les conditions exactes dans lesquelles un accident se produit et la forme du parasite infectant.

Il est impossible, dans le cadre de ce travail, d'envisager tous les accidents susceptibles de survenir dans un laboratoire de parasitologie et de mycologie. Nous nous limiterons aux accidents dûs soit aux parasites et aux champignons eux-mêmes, soit à la manipulation d'extraits antigéniques parasitaires.

Nous envisagerons, dans une première partie, des généralités sur les accidents de laboratoire , nous référant principalement aux études réalisées aux Etats-Unis par SULKIN et PIKE. Nous déborderons toutefois le cadre strict de la parasitologie et de la mycologie, afin de montrer l'étendue du problème.

Dans une deuxième partie, nous considérerons :

- les principales maladies parasitaires : protozooses et helminthiases.
- les mycoses susceptibles d'être acquises en laboratoire.
- les accidents d'ordre allergique dûs à la manipulation d'extrait antigénique de parasites.

Enfin, nous aborderons les problèmes médico-légaux et de prévention posés par les accidents de laboratoire.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LES ACCIDENTS DE LABORATOIRE

Par leur fréquence et leur gravité, les accidents de laboratoire soulèvent de graves problèmes. En France, il n'existe aucune étude globale à ce sujet.

Nous nous référerons principalement aux enquêtes réalisées par SULKIN et PIKE aux Etats-Unis (2,3,4,5,6,), ainsi qu'à la thèse de Médecine de VALENT (7) sur les risques infectieux dans les laboratoires de bactériologie.

LES ENQUETES DE SULKIN ET PIKE

Alors que les connaissances en microbiologie s'accroissent, de plus en plus de personnes travaillent au contact d'agents infectieux. Les risques d'infections atteignent non seulement le personnel de recherche, mais aussi des techniciens effectuant du travail de routine, le personnel des animaleries, ainsi que le personnel d'entretien des laboratoires. A moins que les circonstances de contamination ne soient exceptionnelles, les publications sont rares. Il n'y a donc pas moyen de savoir quelles sont les maladies les plus fréquentes, quel genre de travail expose au maximum de risques, ainsi que les efforts à faire en ce qui concerne la prévention. Un des moyens de le savoir est de le demander au plus grand nombre possible de laboratoires, tout en consultant les cas publiés.

C'est à cette fin que le National Medical Advisory Council a chargé SULKIN et PIKE de mener une telle enquête. Cette enquête fut réalisée en 1950 sous la responsabilité du National Institute of Health. Près de 5 000 laboratoires reçurent un questionnaire demandant quelles infections étaient survenues parmi le personnel depuis les vingt dernières années : 1334 cas furent ainsi répertoriés, un certain nombre ayant fait l'objet de publications (647 cas publiés) ; 39 cas furent mortels, soit environ 3%.

Parmi les infections les plus fréquentes, on note :

- celles dues aux bactéries : brucellose, tuberculose, tularémie, fièvre typhoïde et infections à streptocoques, soit 79% des cas.

- celles dues aux virus : hépatite virale et psittacose.
- celles dues aux rickettsies : essentiellement fièvre Q.

Parmi les parasites, l'Amibiase vient en première place, quoiqu'il soit souvent difficile d'affirmer que cette affection a bien été contractée au laboratoire.

La Coccidioïdomycose est de loin la mycose la plus fréquemment contractée au laboratoire. Cette mycose touche non seulement le personnel qui manipule les souches, mais aussi toute personne séjournant dans ou à proximité du laboratoire où se font les manipulations.

TABLEAU RECAPITULATIF DES ACCIDENTS DE LABORATOIRE REPERTORIES PAR PIKE EN 1950

Agent		Nombre de cas	n. de cas publiés	acquisition en laboratoire			guérison	compli-cation	mort
				sûre	proba-ble	possi-ble			
AFFECTIONS PARASITAIRES	AMIBIASE	18	1	0	11	7	18	0	0
	PALUDISME	9	0	4	3	2	6	3	0
	AUTRES (1)	12	1	4	4	4	12	0	0
	TOTAL	39	2	8	18	13	36	3	0
MYCOSES	COCCIDIOIDO-MYCOSE (2)	49	5	42	7	0	48	0	1
	AUTRES (3)	14	3	8	1	5	13	0	1
	TOTAL	63	8	50	8	5	61	0	2

(1) comprenant : ascaridiase, anguillulose, lambliase, leishmaniose, infection à Chilomastix Mesnili, ankylostomiase, oxyurose, infection à leucocytozoon.

(2) la plupart des cas n'ont pas de manifestations cliniques. Le diagnostic est posé sur le virage des tests cutanés à la coccidioïdine.

(3) comprenant : dermatophyties, candidose, sporotrichose, actinomycose, blastomycose.

Sulkin et PIKE ont poursuivi leurs études et publièrent en 1965 (6) un autre rapport. Ils y notent l'extension du nombre de cas de contaminations accidentelles, malgré les conseils prodigués aux laboratoires.

En ce qui concerne plus particulièrement les mycoses, l'histoplasmose a été prédominante alors qu'entre 1930 et 1950, c'était le cas de la Coccidioïdomycose. Ceci est dû au fait que le champignon n'a pas été isolé du sol avant 1949.

Les quatre cas de dermatophyties rapportés étaient dûs à Trichophyton Mentagrophytes et avaient été acquis lors de la manipulation de souris et de lapins.

TABLEAU COMPARATIF DES MYCOSES ACQUISES EN LABORATOIRE REPERTORIEES AU COURS DES DEUX ENQUETES

ETATS-UNIS (1930-1950)		DANS LE MONDE (1950-1963)	
Coccidioïdomycose.....	49	Histoplasmose	46
Dermatophyties.....	4	Coccidioïdomycose	8
Blastomycose.....	2	Dermatophyties	4
Sporotrichose	2		
Candidose	2		
Actinomyces	1		
Nocardia	1		
Non spécifiées	2		
TOTAL :	63	TOTAL :	58

En ce qui concerne les parasitoses : au moment où des cas d'histoplasmose commencent à être décrits, des cas de Toxoplasmose accidentelle sont signalés.

Cet agent a été le plus fréquemment rencontré et a été responsable d'un cas mortel.

La première maladie de Chagas contractée aux Etats-Unis a été signalée en 1961.

Quant aux cas de paludisme, ils furent tous dûs à Plasmodium Cynomolgi considéré jusqu'alors comme non pathogène pour l'homme.

TABLEAU COMPARATIF DES PARASITOSES ACQUISES EN LABORATOIRE

REPERTORIEES AU COURS DES DEUX ENQUETES

ETATS-UNIS (1930-1950)		DANS LE MONDE (1950-1963)	
Amibiase.....	18	Toxoplasmose.....	21
Paludisme.....	9	Trypanosomiase.....	5
Ascaridiase.....	2	Paludisme.....	4
Anguillulose.....	8	Coccidiose.....	3
8 autres parasitoses..	8	Leishmaniose.....	1
		Lambliase.....	1
TOTAL :	39	TOTAL :	35

Depuis la liste n'a cessé de s'allonger. Actuellement les trois mycoses les plus fréquentes sont : Dermatophytes, Coccidioïdomycose, Histo-plasmose ; les 3 parasitoses : Toxoplasmose, Amibiase et Paludisme.

SULKIN et PIKE ont continué leur travail. PIKE a bien voulu nous communiquer la liste des mycoses et parasitoses contractées en laboratoire, ainsi que le nombre de cas répertoriés jusqu'en 1974.

TABLEAU COMMUNIQUE PAR PIKE (U.S.A.) INDIQUANT LE NOMBRE DE CONTAMINATIONS ACCIDENTELLES PUBLIEES OU DONT IL A EU CONNAISSANCE.

MYCOSES ACQUISES AU LABORATOIRE

AGENT	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE CAS MORTELS
Nocardia	1	0
Actinomyces	1	0
Blastomyces dermatitidis	10	2
Candida	2	0
Coccidioïdes immitis*	85	2
Dermatophytes	90	0
Histoplasma capsulatum*	59	1
Sporotrichum schenkii	10	0

* En réalité, il y a davantage d'infections, mais celles-ci sont inapparentes, diagnostiquées sur les tests cutanés.

PARASITOSES ACQUISES EN LABORATOIRE

Entamoeba histolytica	20	0
Ascaris lumbricoides	2	0
Chilomastix mesnili	1	0
Isospora belli	3	0
Giardia	2	0
Ankylostome	2	0
Leishmanie	5	1
Leucocytozoon	1	0
Plasmodium	18	0
Oxyure	1	0
Sarcocystis	1	0
Schistosoma	1	0
Strongyloides	3	0
Toxoplasma	26	1
Trypanosoma	8	0

RISQUE - FREQUENCE DES INFECTIONS ACCIDENTELLES AU LABORATOIRE

Aucun chiffre n'a été indiqué en France et il est bien difficile d'en situer l'importance. Tous les cas ne sont pas publiés, certains sont même dissimulés et les laboratoires ne sont pas toujours prêts à accueillir avec bienveillance une enquête qui peut les mettre en cause en prouvant le manque de protection de leur personnel. Lors de l'enquête réalisée par SULKIN et PIKE en 1950, seulement 50% des questionnaires reçurent une réponse. Certains laboratoires refusent de répondre soit pour des raisons de déontologie, soit pour toute autre raison (police d'assurance...). Tous les cas ne sont pas publiés : nous avons eu connaissance, par exemple, de deux cas de trypanosomiase à Trypanosoma Gambiense parmi le personnel de laboratoire de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, aimablement communiqué par le Professeur JANSSENS.

De même VALENT et CAVIGNEAUX (8) signalent un cas de trypanosomiase mortel survenu récemment à Toulouse, cas non publié. La fréquence varie également suivant le type de laboratoire et la qualification du personnel.

FREQUENCE DES ACCIDENTS SUIVANT LE TYPE DE LABORATOIRE (PIKE - 1950)

TYPE DE LABORATOIRE	TAUX DE FREQUENCE pour 1000 par an
Research institute.....	4,1
Public health laboratory	0,7
Hospital laboratory	0,6
Biologic manufactures.....	0,5
Agricult. and veterinary schools	0,5
Experimental stations	0,3
Clinical laboratories	0,2

Le risque est plus élevé dans les laboratoires de recherche.

Le genre d'activité du personnel entre, bien entendu, en ligne de compte. Si le personnel en contact direct avec les germes pathogènes est le plus touché, le personnel de ménage n'est pas épargné. Les étudiants en travaux pratiques et les visiteurs eux aussi encourent un risque certain.

FREQUENCE DES ACCIDENTS EN FONCTION DE L'ACTIVITE DU PERSONNEL

TYPE DE PERSONNEL	FREQUENCE PAR AN pour 1000
Personnel scientifique entraîné.....	1,0
Personnel d'animalerie, d'entretien.....	0,4
Etudiants	0,1
Autres	1,0

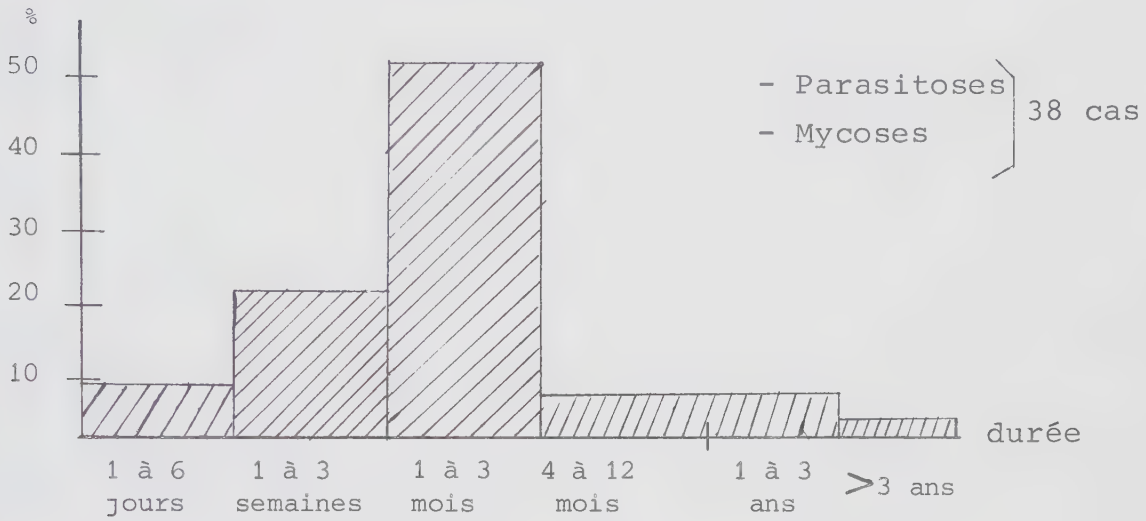
HINTON (9) rapporte que 50% du personnel ayant travaillé plus d'une année au nettoyage de verrerie ayant contenu du sang, étaient atteints d'hépatite virale. SMITH rapporte de même des contaminations de laboratoire avec C. Immitis survenues à des visiteurs de son laboratoire.

GRAVITE

Elle peut être appréciée sur le taux de mortalité :

Le taux moyen pour tous les laboratoires (bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie) était, en 1963, d'environ 4% aux Etats-Unis, alors que le taux de mortalité par accident de la route n'était que de 2,7%. [BRIGGS PHILIPS (10)].

La gravité peut également être appréciée sur la durée de la maladie ; durée qui a ses conséquences, non seulement pour le malade, mais aussi pour son employeur. Les chiffres que nous citons sont empruntés à l'enquête de SULKIN et PIKE de 1950. En ce qui concerne plus précisément les parasitoses et les mycoses, la durée des maladies est sensiblement identique pour chacun de ces deux groupes d'affection.



En ce qui concerne la coccidioïdomycose, par exemple, LOONEY et STEIN (11) ont insisté sur les pertes économiques dues aux contaminations accidentelles. Un malade est resté à l'hôpital jusqu'à dix-sept mois.

CAUSES DES CONTAMINATIONS ACCIDENTELLES

Elles se répartissent en deux groupes :

- les infections dont on connaît précisément l'existence d'un accident inoculant : sur les 1342 cas rapportés par SULKIN et PIKE en 1950, seulement 215 accidents étaient connus.

- les infections pour lesquelles aucune cause précise n'est retrouvée.

En 1965, SULKIN et PIKE, énumèrent les causes les plus fréquemment rencontrées durant la période 1930-1963.

CAUSES	ETATS-UNIS 1930-1950		MONDE 1950-1963	
	Nombre	% du total	Nombre	% du total
Travail avec l'agent pathogène	274	20,4	180	28,0
Aérosol	173	12,8	161	25,1
Accident	215	16,0	158	24,6
Travail avec animaux infectés, ecto-parasites	139	10,4	83	12,9
Prélèvements	175	13,0	17	2,7
Manipulation de verrerie souillée	20	1,5	15	2,3
Autopsie	98	7,3	12	1,9
Non indiqué	248	18,5	15	2,3
TOTAL	1342		641	

LES ACCIDENTS

Parmi les accidents qui surviennent au laboratoire et sont cause de contamination accidentelle, un certain nombre sont fréquemment notés.

TYPE D'ACCIDENTS	ETATS-UNIS 1930-1950		DANS LE MONDE 1950-1963	
	Nombre	% du total	Nombre	% du total
Accident dû aux seringues et aux aiguilles	56	26,5	35	22,4
Eclaboussure - liquide infecté renversé	46	21,4	57	36,5
Blessure avec un verre souillé, cassé	34	15,8	7	4,5
Pipetage	33	15,3	9	5,8
Morsure d'animaux ou ecto-parasites	32	14,9	14	9,0
Accident avec centrifugeuse	6	2,8	0	0
Non indiqué	7	3,3	34	21,8
TOTAL	214		156	

Bien que ces chiffres concernent les laboratoires de microbiologie en général, nous retrouvons les mêmes causes dans les laboratoires de parasitologie et de mycologie.

Parmi les accidents les plus fréquents, on retrouve ceux qui sont dûs à la manipulation de seringues, d'aiguilles souillées, les éclaboussures de liquide infecté, le pipetage. Toutes ces causes sont notées dans les observations rapportées ci-après.

Mais les accidents connus ne représentent que 16 à 25% du total. Le plus souvent aucun accident n'a été remarqué. Le simple fait de manipuler certains parasites ou champignons expose à la contamination. C'est le cas, par exemple, de C. Immitis où il suffit de soulever un couvercle d'une boîte de Pétri contenant une culture pour provoquer la dispersion des spores.

LES AEROSOLS

Des recherches entreprises à Camp Detrick ont montré la fréquence et la facilité de la formation des aérosols :

- la dernière goutte d'une pipette que le laborantin expulse en soufflant.
- le fait d'ôter le bouchon d'un tube contenant un liquide souillé.
- l'agitation d'un tube en vue d'une dilution.
- au cours du pipetage.
- au cours de l'inoculation d'animaux.
- l'utilisation de centrifugeuse
- etc...

Les aérosols ainsi formés expliquent un certain nombre de contaminations par voie aérienne.

Il existe bien d'autres causes encore, dues au manque de rigueur du personnel :

- pipette dont l'embout est souillé avec les doigts.
- paillasse où toutes sortes de liquides sont renversés, souillant ainsi les doigts... et la cigarette posée négligemment dessus, quand ce n'est pas un sandwich.
- blessure aux mains mêmes minimes (dans un cas, la simple érosion d'un doigt par l'alliance a suffi).
- microscope souillé.

- manipulation de verrerie cassée sans précaution.
- la blouse de travail voisinant au vestiaire avec les vêtements de ville.

Le manque de place dans le laboratoire où le bureau ; la paillasse, la centrifugeuse voisinent... le manque d'installation de sécurité, une mauvaise conception de l'installation des différentes parties du laboratoire...

On peut difficilement imaginer tous les accidents dûs à la négligence, à l'ignorance des risques. La routine amenant à sous-estimer les risques.

LES ACCIDENTS DANS LES ANIMALERIES

ASSELIN 1966 (12), JEMSKI 1963 (13)

Dans les animaleries un certain nombre d'accidents sont à noter : importance par exemple des coupures (région de la main le plus souvent) : coupures provoquées par les bocaux en verre équipant les cages des petits rongeurs, et servant à la distribution de l'eau de boisson (bords ébréchés et devenus coupants par suite d'un long usage) - coupures provoquées par les tubulures surmontant ces bocaux et occasionnées lors de l'enfoncement de celles-ci dans les bouchons, et ce, sans les plus élémentaires précautions - coupures , enfin, déterminées par des tiroirs de cage à rats, en alliage d'aluminium et dont les bords étaient déchiquetés par les dents des rongeurs.

La prévention consiste à substituer au verre, des bocaux en plastique "makrolon" et des tubulures métalliques. Quant aux ébarbures des tiroirs, il suffit de les relimer de temps à autre.

Le fait que des accidents surviennent dépend, en fait, de l'habileté du laborantin. Nous pensons ici aux morsures et, accessoirement, aux griffures, dont le taux de fréquence vient immédiatement après les coupures. Ces accidents veulent une mention spéciale; en effet, ils comportent un aspect traumatique proprement dit au premier chef, puis, secondairement, un aspect infectieux.

PARASITOSES ET MYCOSES TRANSMISES PAR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

d'après ASSELIN (1966)

ESPECES	PROTOZOAIRES	CHAMPIGNONS	HELMINTHES	ARTHROPODES
Primates	Amibiase	Dermatophyties : T. Mentagrophytes T. Rubrum M. Cookei Candidoses	Trichocéphalose oxyurose oesophagostomose	lésions pulmonaires à pneumonysus
Equidés		Dermatophyties : T. Mentagrophytes		Gale
Canidés	Amibiase	Dermatophyties : T. Canis	Echinococose Teniasis	
Felides	Amibiase	Dermatophyties : T. Canis		Gale
Muridés		Dermatophyties : T. Mentagrophytes T. Quinckeanum	Taenia à H. Nana	

D E U X I È M E P A R T I E

I - PROTOZOOSES ET HELMINTHIASES

II - LES MYCOSES

III - MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

PROTOZOOSES

A - PROTOZOOSES SANGUICOLES

1) PALUDISME

2) LEISHMANIOSES

3) TRYPANOSOMIASE

- africaine
- américaine

4) TOXOPLASMOSE

1 - PALUDISME

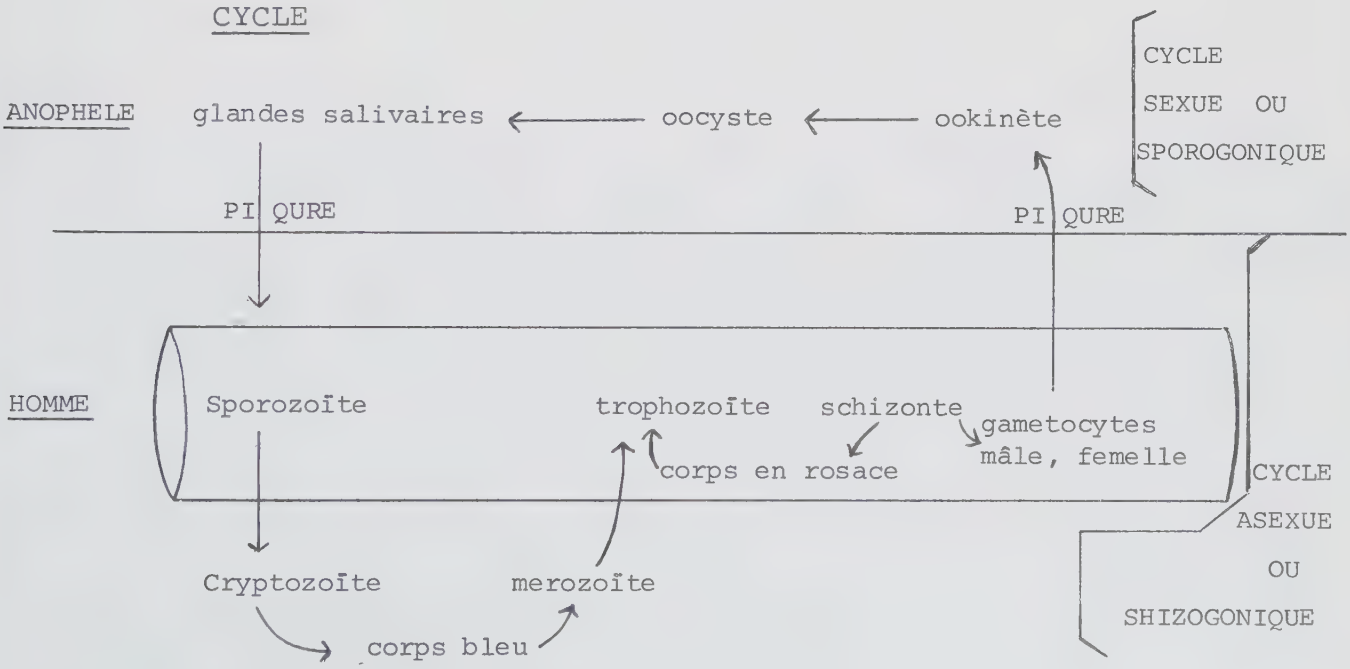
Le Paludisme ou malaria est une érythrocytopathie due à un parasite appelé hématozoaire du genre plasmodium, transmis par un vecteur culicidé, l'anophèle femelle.

Quatre espèces de plasmodium sont pathogènes pour l'homme, et engendrent la maladie naturelle :

- plasmodium vivax.
- plasmodium falciparum, responsable des cas mortels.
- plasmodium malariae.
- plasmodium ovale.

Une des grandes dates qui jalonnent l'histoire des connaissances de la maladie est 1920, année au cours de laquelle PELLETIER et CAVENTOU isolent, à Paris, l'alcaloïde actif du quinquina, la quinine.

CYCLE



Mode de transmission :

- le paludisme est transmis par la piqûre de l'anophèle femelle.

- le paludisme transfusionnel : cette forme d'acquisition de la maladie est loin d'être exceptionnelle. Des publications en font état (Payard 14). Les brassages de population dûs à la main-d'oeuvre étrangère et aux nombreux étudiants non métropolitains, l'importance de plus en plus grande des déplacements par avion, risquent d'en faire apparaître de nombreux cas, malgré l'interrogatoire effectué avant le don du sang.

- le paludisme acquis accidentellement au laboratoire.

Au laboratoire, des souches de plasmodium sont entretenues, soit pour études, soit pour la préparation d'antigènes. La contamination de laboratoire ne diffère en rien du paludisme acquis dans la nature.

Des conclusions intéressantes ont toutefois pu être tirées à la suite d'accidents de laboratoire.

Problèmes épidémiologiques soulevés par la découverte de la transmissibilité à l'homme de Plasmodium Cynomolgi bastianelli.

En 1959, P.C.C. GARNHAM (15) décrivait une nouvelle sous-espèce de Plasmodium Cynomolgi, isolé chez un Macara Irus de Malaisie. La morphologie de ce nouveau parasite : P. Cynomolgi Bastianelli, permettait déjà de le distinguer de P. Cynomolgi, dans ses formes érythrocytaires, et dans son évolution sporogonique mais surtout l'auteur constatait des différences notables dans la morphologie et la durée de la schizogonie pré-érythrocytaire ; enfin l'absence d'immunité croisée entre P. Cynomolgi et la nouvelle sous-espèce confirmait l'originalité de cette dernière.

Ce nouveau Plasmodium simien allait bientôt faire l'objet d'une constatation inquiétante. Au mois de juillet 1960, DON EYLES, COATNEZ et GETZ (16) rapportaient, en effet, l'existence de cas de paludisme dûs à des contaminations accidentelles par Plasmodium Cynomolgi Bastianelli.

- le quatrième jour :
  - fièvre à 40°
  - examens sanguins : négatifs
- le cinquième jour :
  - afébrile
  - examens sanguins : un seul trophozoïte
- le sixième jour :
  - fièvre à 40°
  - examens sanguins : négatifs
- les sixième et septième jours :
  - fièvre à 40°
  - examens sanguins : négatifs
  - immunofluorescence indirecte pour le paludisme : négative
  - inoculation à un singe de sang par voie intraveineuse : parasitémie retrouvée chez l'animal au bout de 7 jours.
- du septième au dixième jour :
  - traitement à la chloroquine et guérison clinique et parasitologique.

MOST propose alors de soumettre à une chimioprophylaxie à la chloroquine, le personnel travaillant sur les souches de P. Cynomolgi Bastianelli.

La dernière observation date de décembre 1973 [CROSS (19)] .

Il s'agit d'une technicienne de laboratoire, chinoise d'origine et âgée de 31 ans. Celle-ci était auparavant en bonne santé et n'avait jamais présenté d'accès palustre. Dix jours après avoir procédé à l'infestation d'un singe de Formose (Macaca Cyclopis) par des moustiques (Anopheles Maculatus et Anopheles Tessallatus) infectés de Plasmodium Cynomolgi Bastianelli, elle présenta un accès fébrile accompagné de sueurs nocturnes, asthénie, mal de gorge et toux improductive. Cet épisode fut suivi quelques jours plus tard d'une fièvre plus élevée qui atteignit 39°2 et qui fut accompagnée de violentes céphalées. Un frottis,effectué 28 jours après l'infestation du singe, montra la présence de trophozoïtes.

L'examen physique révèla une fièvre à 38°2, tachycardie à

104, et une légère spléno-mégalie. Le reste de l'examen était normal.

Un traitement à la chloroquine amena la guérison clinique et parasitologique.

Quoique les circonstances exactes de l'infestation ne soient pas connues, il est tout à fait probable que la maladie fut transmise par la piqûre des anophèles infectés. Bien que la maladie de la technicienne fût tout à fait semblable à celle du singe, la parasitémie chez celle-ci fut très faible.

La découverte de la transmission à l'homme d'une souche de Plasmodium simien pose un problème important sur le plan épidémiologique, étant donné que la notion de transmissibilité de cet hématozoaire à l'homme par l'anophèle peut constituer un obstacle difficile à surmonter dans l'éradication du paludisme, ce paludisme simien risquant d'échapper aux méthodes actuelles de lutte antipaludique et pouvant, là où il existe, constituer un foyer résiduel dans les zones traitées.

2 - LEISHMANIOSES

Les Leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés, parasites des cellules du système réticulo-endothélial de l'homme et de certains animaux.

On peut diviser les leishmanioses en deux groupes :

- la leishmaniose viscérale due à Leishmania Donovani.
- les leishmanioses cutanées dues à Leishmania Tropica et Leishmania Brasiliensis.

Les critères de ces affections sont uniquement cliniques car il n'existe pas de différence entre ces trois parasites.

L'agent pathogène

Nous décrirons Leishmania Donovani.

Décrit en 1903 par LEISHMAN et DONOVAN, ce parasite se présente sous deux formes :

- la forme leishmania ou amastigote.

Elle parasite les cellules histiocytaires de l'homme. La leishmanie est ovalaire et mesure de 2 à 6 microns. Après coloration au May-Grundwald-Giemsa, son cytoplasme est bleu ; il contient un noyau arrondi, rosé et un appareil flagellaire rudimentaire (blépharoplaste et racine flagellaire ou rhizoplaste mais pas de flagelle libre).

- la forme leptomonas.

Cette forme libre n'apparaît que chez le vecteur ou dans les cultures ; elle est allongée et mobile grâce à un flagelle antérieur.

CYCLE

Chez l'homme : les leishmanies sous forme leishmania se multiplient par scissiparité dans les cellules histiocytaires qu'elles distendent. La cellule hôte finit par éclater, libérant des parasites qui pénètrent aussitôt dans de nouveaux histiocytes.

Chez le vecteur, le phlébotome femelle : celui-ci s'infeste en piquant un homme ou un animal malade et en absorbant des monocytes sanguins ou des histiocytes dermiques parasités. Les leishmanies,sous forme leptomonas, se multiplient dans son intestin. Au bout d'une semaine le phlébotome peut transmettre la maladie.

La maladie est habituellement transmise par la piqûre du phlébotome. Il existe cependant d'autres modes de transmission :

Le Kala-Azar transfusionnel

De tels cas n'ont été que rarement rapportés.

CHUNG-CHOW - 1948 (20) en Chine.

En France, deux publications faites par ANDRE (21) et GAYLA (22) ont trait à ce sujet.

Il s'agit d'un Kala-Azar transmis à un nourrisson lors d'une exsanguino-transfusion. Ce cas est tout particulièrement intéressant, étant donné que le donneur responsable du Kala-Azar inoculé au nourrisson avait présenté des signes de leishmaniose cutanée. Il avait été piqué par des insectes dans le midi de la France ; à la suite de cette piqûre,il a observé la présence sur les avant-bras, l'abdomen et les membres inférieurs d'un certain nombre de papules de la taille d'une lentille, de coloration rosée recouvertes par une fine pellicule épidermique, et le seul autre signe associé à l'éruption était l'existence de deux ganglions dans la région carotidienne droite ; c'est la ponction d'un de ces ganglions qui révéla la présence de leishmanies.

A noter également la thèse de SAVIN sur ce sujet (23) en 1957.

Mode de transmission interhumaine

Il est illustré par une publication britannique de 1970 [SYMMERS (24)] . Il s'agit d'un homme ayant contracté un Kala-Azar durant un séjour en zone d'endémie,qui contamine sa femme. Celle-ci a présenté dés lésions cutanéo-muqueuses de la région vulvaire qu'il a été bien difficile de rattacher à une Leishmaniose.

Enfin la leishmaniose peut résulter d'accidents de laboratoire.

La première publication remonte à 1931 : HUI LAN CHUNG (25).

Il s'agit d'un chinois de 29 ans, sans antécédent, n'ayant que très peu séjourné en zone d'endémie leishmanienne.

Durant la période allant du 26 juin 1930 au 13 août 1930, le malade avait examiné du sang d'écureuil infecté avec Leishmania Donovani. Le 18 juin, un accident survient au cours du pipetage : le malade avale à peu près 3 à 4 cm3 de sang d'un animal malade. La confirmation de l'atteinte leishmanienne de l'animal a, par la suite, été apportée.

Au mois de novembre 1930, soit trois mois et demi après l'accident de laboratoire, le malade note l'apparition de symptômes banals : asthénie, troubles digestifs vagues.

Au mois de décembre 1930, l'asthénie est devenue très importante, au point que le malade ne peut plus faire le moindre travail. Au même moment sont apparues une insomnie tenace et une certaine irritabilité.

Le 17 décembre, on note l'apparition d'un syndrôme grippal avec épistaxis. Les jours suivants la même symptomatologie persiste avec : fièvre, myalgies, sueurs nocturnes.

Le 24 décembre, le malade est hospitalisé. L'examen ne note rien de plus que précédemment décrit. La numération montre toutefois une légère leucopénie.

Les trente-deux premiers jours d'hospitalisation n'amènent aucun nouvel argument pouvant orienter le diagnostic. La symptomatologie est la suivante :

- fièvre vespérale à 38°
- sueurs nocturnes
- ballonnement abdominal
- insomnie
- irritabilité
- myalgies persistantes
- anorexie

Des examens ultérieurs notent l'apparition d'une splénomégalie. On évoque alors les diagnostics suivants : tuberculose, pa-

ludisme, fièvre typhoïde, brucellose, Kala-Azar.

Le diagnostic est enfin porté sur la découverte de Leishmanies dans les cellules histiocytaires hépatiques, une ponction-biopsie hépatique ayant été pratiquée. Un traitement à la Stibamine est institué, qui guérit le malade.

Il s'agit, ajoute l'auteur, très probablement d'une contamination accidentelle quoique la preuve n'en puisse être apportée avec certitude. Si le malade ne s'est trouvé en zone d'endémie que très peu de temps, une contamination naturelle n'est pas exclue.

Une autre publication américaine de 1939 - MATHRESON (26)- relate le cas d'un Kala-Azar probablement accidentel. Ici aucun accident n'est signalé. Il s'agit d'un chinois de 29 ans ; celui-ci arrive aux Etats-Unis le 3 septembre 1935. Il avait été employé dans son pays d'origine en tant que chercheur dans un laboratoire de parasitologie.

Le malade se souvient que le 15 décembre 1935, il a présenté :

- asthénie
- anorexie

Ces symptômes se sont accentués jusqu'au 21 décembre date à laquelle il se voit contraint d'être alité en permanence. Il est hospitalisé le 7 Janvier 1936.

A l'examen on note :

- fièvre à 40° avec frissons, épistaxis
- importante splénomégalie dépassant la ligne horizontale passant par l'ombilic.
- hépatomégalie.

La numération-formule sanguine révèle une anémie à 3 000 000 de globules rouges et une leucopénie à 2 700.

Le diagnostic de paludisme est évoqué,mais aux examens sanguins il n'est pas retrouvé de parasites.

Le diagnostic de Kala-Azar évoqué par la suite se voit confirmé par la réaction de formol-leucogélification, puis par la mise en évidence de Leishmanies dans le sang.

Cette publication n'apporte cependant pas de preuves formelles en faveur d'une contamination accidentelle :

- en effet, comme pour la précédente publication, ce malade a pu contracter une leishmaniose dans son pays, d'une manière naturelle.
- aucun accident n'est signalé.

Une troisième référence trouvée dans la littérature remonte à 1950. TERRY (27) relate le cas d'une leish-maniose acquise en laboratoire et atteignant un sujet n'ayant jamais quitté les Etats-Unis.

Il s'agit d'un technicien de 26 ans, hospitalisé à Baltimore le 5 novembre 1948 pour une tuméfaction du deuxième doigt de la main gauche persistant depuis trois mois. Le patient avait manipulé des souches de Leishmania Donovani. La nature de ces manipulations n'est pas précisée par l'auteur.

A la fin du mois de juillet 1948, le malade avait noté l'installation progressive de cette tuméfaction chaude et douloureuse de son doigt. Il se souvenait cependant avoir été victime de nombreuses morsures d'animaux de laboratoire infectés de Leishmanies, mais ne pouvait préciser quels doigts avaient été touchés. Il n'existait, par ailleurs, aucun autre symptôme, pas même une atteinte de l'état général.

De nombreux traitements lui avaient été déjà proposés sans aucune amélioration (antibiothérapie, immobilisation sur attelle plâtrée). Deux semaines avant son hospitalisation, il avait remarqué l'apparition d'une adénopathie épitrochléenne gauche, dure, non fixée, d'environ 1 cm de diamètre.

A l'examen, à l'hôpital, on ne notait rien de particulier sinon cette tuméfaction symétrique, douloureuse à la pression, débutant à la base du doigt pour atteindre l'articulation inter-phalangienne distale. L'adénopathie épitrochléenne était retrouvée, ainsi que quelques adénopathies axillaires gauches de volume plus réduit.

Les examens de laboratoire montraient :

- une leucopénie modérée à 5 000 GB
- une V.S. à 3 à 1 h.

- la réaction de formol-leucogélification : légèrement positive
- une radiographie du doigt montrait une augmentation de la transparence osseuse, sans atteinte de l'articulation.

Une biopsie de l'adénopathie épitrochléenne révéla la présence d'une cellule mononuclée bourrée de leishmanies.

Un traitement à la stibamine guérit le malade.

La contamination, ajoute l'auteur, a dû se produire par pénétration de parasite à la faveur d'une excoriation causée par une morsure. En l'absence de fièvre, leucopénie franche ou autres signes, il est douteux qu'il y ait eu une généralisation de la maladie, ce qui a été confirmé par l'absence de parasites dans les frottis de ponction sternale.

D'autres auteurs ont signalé , de même, de tels accidents.

- HUNTER (28) qui relate l'histoire de PIRIE étudiant la maladie au Soudan en 1907, mais il ne s'agit pas, à proprement parler, d'un accident de laboratoire.

- plus intéressant nous semble être l'article de deux auteurs hindous [SEN GUPTA et DAS GUPTA (29)] qui relate, en 1951, le cas d'une leishmaniose cutanée ayant fait suite à l'inoculation de culture vivante chez un technicien. Il n'a malheureusement pas été possible de nous procurer cette publication.

Les circonstances exactes des contaminations n'ont été décrites avec précision dans aucun article. Leur intérêt cependant réside dans le fait qu'une leishmaniose authentique peut être acquise en laboratoire. Certains laborantins, de même, pensent que la manipulation de cultures de Leishmanie est inoffensive. Il n'en est rien, et si les cas de leishmaniose acquise sont rarement rapportés, la possibilité d'infection accidentelle existe.

3 - TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE

La trypanosomiase humaine africaine est une affection endémo-épidémique due à des protozoaires flagellés : les trypanosomes. Elle est transmise, dans la nature, par la piqûre de glossines ou mouche Tsé-Tsé.

On distingue deux formes de la maladie :

- la Trypanosomiase ouest-africaine due à Trypanosoma Gambiense.
- la Trypanosomiase est-africaine due à Trypanosoma Rhodesiense.

CYCLE - MODE DE CONTAMINATION

La glossine infestante pique l'homme et lui inocule,avec sa salive, des trypanosomes. Les parasites prennent leur aspect typique et se multiplient activement. Puis ils émigrent vers la circulation sanguine générale où on pourra les trouver à partir du dixième jour. Ils envahissent également les ganglions lymphatiques, mais disparaissent momentanément, à plusieurs reprises, en une série de crises trypanolytiques liées aux anticorps qu'a déterminés leur irruption dans l'organisme. Après un laps de temps, les trypanosomes sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien et envahissent finalement le parenchyme cérébral.

Si une glossine non infectée pique un malade à la phase de diffusion lymphatico-sanguine, en se gorgeant de sang, elle absorbe des trypanosomes. Ceux-ci gagnent l'intestin jusqu'à sa partie postérieure, remontent jusqu'à sa partie antérieure où ils prennent un aspect particulier (forme proventriculaire). Puis, sous forme crithidia, ils gagnent le canal et les glandes salivaires où ils se transforment en trypanosomes métacycliques, formes qui sont infestantes.

CONTAMINATIONS DE LABORATOIRE

La manipulation de trypanosomes est dangereuse ; si la manipulation de cultures l'est peu, car on n'y retrouve presque pas de formes métacycliques, par contre, c'est lors de l'inoculation à l'animal que peuvent se produire les accidents.

Nous rapportons deux observations, les deux concernant des contaminations avec Trypanosoma Gambiense, souche Yaoundé.

La première a été publiée par NODENOT en 1949 (30). Il s'agit d'un préparateur en Entomo-Parasitologie qui se contamine accidentellement,en décembre 1947, avec la souche Yaoundé conservée par passage de sang à sang sur cobayes, rats et souris depuis 1934.

Dix jours après, apparaît une fièvre intermittente régulière à accès bi-quotidiens (au-dessus de 40°). On note de même : céphalée violente et persistante, otalgies avec hypo-acousie, vertige, anorexie avec divers troubles digestifs, paraparésie.

A l'examen, on ne découvre pas de ganglions palpables, mais une légère splénomégalie. Les trypanosomes pullulaient dans le sang, mais étaient absents du L.C.R. Un traitement à la LOMIDINE est entrepris et le malade guérit après avoir reçu une dose de 1 g 600 de LOMIDINE administrée en deux séries espacées de huit jours.

Le mode de contamination n'est pas précisé.

La deuxième observation est rapportée par FROMENTIN en 1959 (31).

En novembre 1957, au cours de recherches sur l'hybridation des souches de trypanosomes et à l'occasion d'inoculation,à des rats, d'un mélange de Trypanosoma Gambiense "Yaoundé résistant" et de Trypanosoma Brucei, l'un des animaux se débat et l'aiguille vient malencontreusement piquer la paume de la main gauche de l'expérimentateur. La piqûre est simplement désinfectée à l'alcool et ne saigne pas. Les sang est examiné en goutte épaisse tous les deux jours. Les examens sont négatifs.

Le dixième jour, après la piqûre infestante, on note l'apparition d'un premier frisson, rapidement dissipé ; second frisson dans la nuit, suivi d'un sommeil normal. Le lendemain, un examen de sang est pratiqué qui se montre négatif.

La température monte, en oscillant, jusqu'aux environs de 39°7 et le treizième jour après l'inoculation de nouvelles lames révèlent des Trypanosomes en assez grand nombre : des souris inoculées s'infectent ; les milieux de Tobie ensemencés restent négatifs.

Un traitement à la lomidine, 1 g 20 en 6 injections, amène une guérison parasitologique et clinique rapide. Des ponctions lombaires pratiquées 6 et 13 mois après la fin du traitement sont normales.

Cette observation est suivie de considérations sur la souche infectante : la longueur du parasite est un facteur de virulence. FAIRBAIRN [1956 (32)] estime que pour être infectants les trypanosomes d'une souche entretenue mécaniquement doivent avoir une longueur moyenne, au moins égale à la longueur moyenne de ceux d'une souche entretenue cycliquement.

La souche de Trypanosoma Gambiense a conservé toute sa virulence pour l'homme, malgré un séjour de 23 ans sur des petits rongeurs.

Par contre, une souche de Trypanosoma Rhodesiense expérimentée par FAIRBAIRN sur lui-même avait, dans les mêmes conditions, perdu son pouvoir pathogène sur l'homme après 18 ans.

Depuis, d'autres contaminations ont été notées, mais n'ont fait l'objet d'aucune publication :

- il y a eu le cas récent d'une technicienne de Toulouse, cas qui a été malheureusement fatal(1970)cité par VALENT et CAVIGNEAUX (8) et publié dans la presse [Le Figaro, 19 mars 1970. Cette jeune confrère a été citée à l'Ordre de la Nation (J.O.24 juillet1970]

- deux cas nous ont été également signalés par le Professeur JANSSENS, à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers.

On ne peut que regretter que ces infestations accidentelles n'aient pas été publiées.

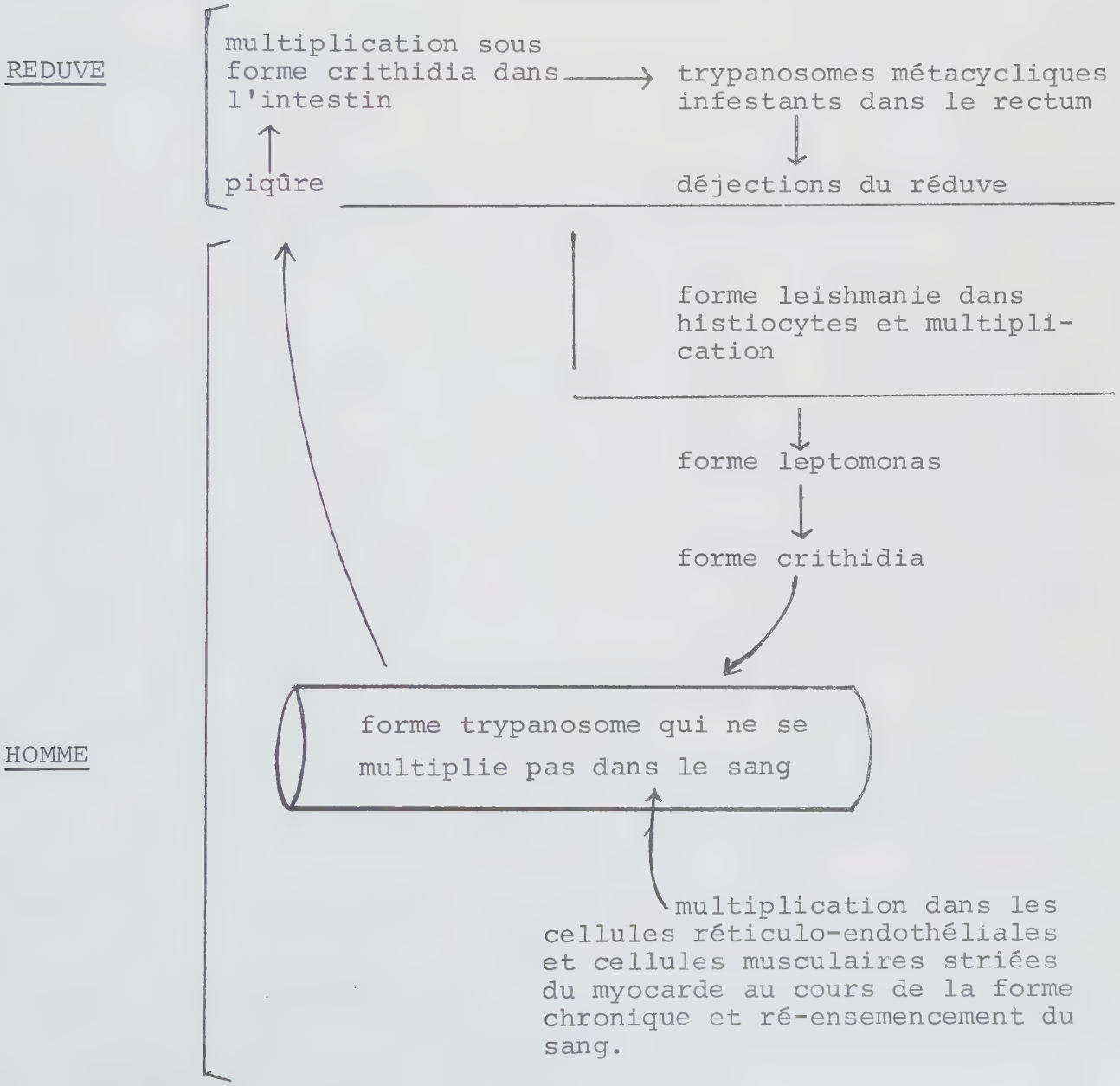
Les manipulations de Trypanosomes doivent être prudentes. L'entretien des souches sur des rongeurs n'en affaiblit pas pour autant leur pouvoir pathogène pour l'homme. La mesure des pa-

rasites permet, comme on l'a vu, d'en prévoir la virulence. Mais c'est surtout l'inoculation à des animaux de laboratoire qui doit être soigneuse. Une technique d'immobilisation parfaite des animaux doit être employée, sous peine de se piquer soi-même lorsqu'un animal se débat. Toute blessure, piqûre, etc... doit également être signalée de façon qu'une surveillance puisse être établie.

MALADIE DE CHAGAS

La maladie de Chagas ou Trypanosomiase américaine est une parasitose due à un trypanosome (Trypanosoma Cruzi) transmise par les réduves.

CYCLE



Le nombre d'accidents de laboratoire , lors de la manipulation de Trypanosoma Cruzi, n'est pas très élevé. PIKE, aux U.S.A. en dénombre actuellement huit cas, aucun n'ayant été mortel. Toutefois, la manipulation de ce parasite demeure dangereuse et le traitement n'a pas profité des progrès que les arsenicaux ont pu apporter à la lutte contre la Trypanosomiase africaine.

Les récentes publications des infestations accidentelles ont permis une étude symptomatologique plus précise et l'essai de nouveaux traitements. La dernière étude de la maladie, contractée accidentellement à Toulouse, a permis l'expérimentation d'un produit nouveau, le Lampit ou Bayer 2502, et a fait l'objet d'une thèse que nous détaillerons plus loin [Vergnes (33)].

OBSERVATIONS

C'est E. BRUMPT (34), dans son précis de parasitologie, qui relate très brièvement le premier cas de maladie de Chagas contractée en laboratoire : il s'agit d'une trypanosomiase américaine, contractée en 1912 et qui a durée une année.

HERR et L. BRUMPT (35) publient en 1939 : "Un cas aigu de Maladie de Chagas contractée accidentellement au contact de triatomes mexicains". Dans cette observation, la maladie y est contractée dans des conditions identiques à celles des maladies de Chagas observées "dans la nature" : souillure d'un oeil par des déjections de triatomes infestés. Ces déjections contenaient les formes métacycliques du parasite, seules formes considérées comme infestantes. Cet épisode est survenu le 30 novembre 1938.

Evolution de la maladie :

- le 13 décembre : douleur et rougeur de l'oeil.
- le 14 décembre : oedème palpébral, courbature lombaire, fièvre modérée à 37°5.
- le 15 décembre : adénopathie prétragienne et sous-maxillaire.
- le 16 décembre : fièvre le soir à 38°5, la recherche de trypanosomes dans le sang est négative.
- le 18 décembre : l'oedème progresse atteignant la joue,

- quelques lésions érythémateuses sur l'abdomen.
- des adénopathies cervicales, axillaires gauches et dans la région sus-claviculaire gauche.

Des examens de laboratoire montraient :

- une élévation des transaminases (SGOT)
- une lymphocytose à 43%.

Quatre jours après l'hospitalisation, une éruption érythémateuse faite de macules et de papules apparaissait au niveau du tronc, des bras et des cuisses.

Des hémocultures, pratiquées quelques jours auparavant, révélaient une septicémie à Neisseria Perflava. Un traitement antibiotique spécifique était alors mis en train.

Six jours après l'admission, un souffle systolique de pointe était perçu, l'électrocardiogramme révélant des anomalies à type d'inversion de l'onde T en DI, DII, DIII, AVF, et dans les autres dérivations une diminution de l'amplitude des ondes T.

C'est par l'inoculation de sang à une souris que le diagnostic de maladie de Chagas a pu être posé. Un traitement à la L-Furaltadone a été entrepris et le malade guérit en une dizaine de jours.

Deux constatations peuvent être faites au sujet de cette observation : tout d'abord, il n'a pas été retrouvé de chagome d'inoculation ; par ailleurs, c'est en manipulant une culture que la maladie a été contractée, or, dans les milieux de culture, le trypanosome se trouve sous la forme leptomonas, forme qui était considérée comme non infestante. Cette observation attire donc l'attention sur le danger des manipulations de cultures du trypanosome.

COUDERT, 1964, (37) rapporte également l'observation d'un laborantin qui présenta une fièvre inexpliquée et chez lequel Trypanosoma Cruzi ne fut découvert que fortuitement.

L'affection débuta le 20 avril par des frissons, des céphalées et une élévation thermique à 39°5. Puis, rapidement apparurent une bouffissure de la face et une éruption constituée de larges placards rouges, non confluants, non prurigineux, atteignant tout

le corps, en respectant la face et les extrémités. A la palpation, on sentait quelques ganglions indolores, de petit volume, dans la région carotidienne.

Les jours suivants, la température persista à larges oscillations matino-vespérales entre 38°5 et 39°5. Une hémoculture et un traitement antibiotique furent pratiqués, la première demeura négative, le second inefficace.

Hospitalisé le 2 mai, la température était légèrement descendue, se situant entre 37°5 et 38°5 ; l'éruption ayant disparu pour laisser place à une desquamation. Le reste de l'examen était inchangé, si ce n'est la présence d'un léger souffle systolique parasternal gauche qui fut considéré comme inorganique.

De nombreux examens complémentaires furent demandés, en vue du diagnostic.

La numération formule sanguine montrait une légère anémie à 3 670 000 GR, une leucocytose à 12 800 GB dont 72% de lymphocytes et de monocytes ; la VS était accélérée à 40 à la première heure. Les signes de certitude furent apportés par la découverte, dans le bouillon anaérobie d'une hémoculture datant de sept jours, de flagellés,en faible nombre, encore mobiles, dont la morphologie rappelait celle des trypanosomes. Le xénodiagnostic n'a pas été fait. Le malade guérit spontanément en quarante-cinq jours.

Les modes d'entrée et de contamination n'ont pu être retrouvés, le malade ne se souvenant d'aucun accident au cours de son travail. Celui-ci consistait à collecter le matériel de verrerie usagé et les milieux de culture ensemencés avec trypanosoma cruzi.

D'autres cas de contamination accidentelle ont été publiés, notamment par BOUVRY, 1964, (38) qui rappelle plusieurs observations :

- celle d'un laborantin de la firme Bayer [Melzer (39)] qui s'est contaminé par les déjections d'un triatome infecté, il travaillait sans gants et avait une coupure à la main.

- celle du technicien américain (ARONSON) déjà cité.

- celle des médecins chiliens [PIZZI, 1963, (40)] qui ont été infectés par une culture. La simple piqûre au doigt avec l'aiguille qui avait servi à aspirer la culture, a suffi dans un cas.

Dans l'autre cas, une culture a été répandue au niveau d'une érosion cutanée. Dans les deux cas, la désinfection à l'alcool a été inutile.

La symptomatologie de la phase aigüe de la maladie de Chagas est bien connue par les travaux des médecins brésiliens, encore que sa reconnaissance précoce semble difficile, puisque parmi les 28 cas de RASSI, cités par KOBERLE (41), aucun n'avait été diagnostiqué.

BOUVRY poursuit :

"Dans les cas analysés, une affection aigüe très sévère s'est déclarée quelques jours après l'infestation, marquée par une fièvre élevée, un syndrôme méningé ou méningoencéphalitique. La splénomégalie et les adénopathies furent inconstantes. Il est intéressant de noter que dans aucun cas le chagome d'inoculation, souvent noté dans la maladie naturelle, ne fut pas observé. Par contre, une éruption généralisée, faite d'éléments circinés de grande taille, souvent très proches des trypanides de la trypanosomiase africaine, se développa dans tous les cas où la description clinique est complète. De tels éléments existent dans la maladie de Chagas, mais ils ont été attribués à une allergie à la salive des vecteurs. Un souffle systolique, une cardiomégalie, des modifications de l'électrocardiogramme furent notés dans un cas. Le diagnostic fut assuré par la découverte du parasite dans le sang périphérique, jamais à l'examen direct, mais par culture, par inoculation à la souris ou par xénodiagnostic".

La dernière observation de maladie de Chagas contractée au laboratoire a fait l'objet d'une thèse en 1973 (VERGNES). Il s'agit d'une laborantine, assistante au laboratoire de parasitologie de Toulouse.

Le premier mars 1970, la malade ressent des céphalées importantes. Le lendemain, on note, outre la persistance des céphalées, une fièvre à 39°4. Un épisode grippal est envisagé. Un traitement à l'oxacilline est institué. Au deuxième jour de ce traitement, apparaît une éruption maculo-papuleuse, diffuse, non prurigineuse.

Les examens biologiques ne montrent guère qu'une discrète

réaction lymphocytaire, une vitesse de sédimentation accélérée à 17 à 1 heure, des transaminases et lactico-déshydrogénases modérément augmentées. Toutefois, l'éventualité d'une maladie de Chagas est envisagée devant le travail que la malade effectuait (cultures de trypanosoma cruzi).

Le 10 mars, une inoculation à la souris est pratiquée qui se révèlera positive quatorze jours plus tard. La malade est alors hospitalisée afin d'effectuer le bilan et de suivre l'évolution de la maladie. Un traitement à la primaquine est entrepris dès l'entrée (8c/j)

A l'examen, on note :

- malade fébrile (39°), avec asthénie.
- toux et expectoration ; à l'auscultation, on perçoit, aux deux bases, des râles humides.
- des adénopathies jugulo-carotidiennes.

Des examens complémentaires montrent :

- La numération formule sanguine :
  - . 4 200 hématies
  - . 5 200 leucocytes dont 52% de polynucléaires neutrophiles, 42% de lymphocytes.
- la vitesse de sédimentation est légèrement accélérée à 32 à la 1ère heure.
- le bilan hépatique montre des réactions de floculation perturbées, ainsi qu'une élévation des transaminases S.G.O.T.
- Fer sérique diminué.
- la surveillance cardiaque instituée ne montrera pas d'anomalie.

L'état général de la malade va s'améliorer de jour en jour Le traitement à la primaquine est arrêté début juin, de sorte que la malade aura reçu une dose totale de 37 mg./kg.

Les examens immunologiques pratiqués en vue du diagnostic (hémagglutination passive, fixation du complément, immunofluorescence) ont montré une élévation de leur taux de positivité pour redescendre sous l'effet du traitement. Mais une inoculation à la

souris pratiquée le 17 juillet est positive. Il est alors décidé, devant la persistance des trypanosomes dans le sang, d'effectuer une chimiothérapie par le LAMPIT à la dose de 480 mg/j, soit 9 mg/kg/jour. Ce traitement est assez mal supporté par la malade qui se plaint essentiellement de troubles digestifs (nausées, troubles du transit, anorexie). Le traitement est donc interrompu après 14 jours. Le Bayer 2502 ou Lampit, s'il est d'un maniement délicat, est intéressant car il a permis d'obtenir :

- une négativation parasitologique durable (des souris inoculées 19 mois après l'arrêt du traitement n'ont point développé de trypanosomes).
- une négativation sérologique complète à l'arrêt du traitement. On a observé toutefois, 12 mois plus tard, un taux de positivité modéré, dû, semble-t-il, à l'arrêt précoce du traitement par le Lampit, celui-ci n'ayant pas détruit complètement tous les parasites, notamment les formes intra-cellulaires. Ces formes leishmanias se sont multipliées très lentement provoquant, après un an, une nouvelle formation d'anticorps.

Dans cette observation, dont la description clinique ne diffère pas des cas de maladie de Chagas engendrés au laboratoire, le mode de contamination n'est pas précisé. Il semble toutefois que l'inoculation se soit produite par voie buccale. Son intérêt réside essentiellement sur l'emploi du Lampit, qui s'est révélé comme un médicament efficace dans la trypanosomiase américaine.

La manipulation des trypanosomes en laboratoire doit être prudente, tant en ce qui concerne le travail avec des vecteurs infectés que, surtout, avec la manipulation des cultures, les formes leptosomes étant infectantes. Une simple érosion cutanée peut suffire à contracter la maladie. Là, encore, le personnel doit être averti et surveillé, la routine qui fait diminuer et disparaître toute crainte, étant l'ennemi principal du laborantin.

4 - TOXOPLASMOSE

HISTORIQUE

La découverte de l'infection due au Toxoplasme remonte à 1908, lorsque NICOLLE et MANCEAUX (42), à Tunis et SPLENDORE au Brésil (43), isolent et décrivent l'organisme. Toxoplasma Gondii, car il a une forme arquée, en croissant (toxo); gondii, car il infeste volontiers le gondi, rongeur africain, chez qui il a été mis en évidence.

Il s'agit d'un protozoaire mesurant de 2 à 4 microns de longueur. On s'aperçoit rapidement qu'il est présent chez de nombreux animaux et qu'il s'étend sur pratiquement tout le globe.

Le premier cas de toxoplasmose est décrit en 1923 par JANKU (44), en Tchécoslovaquie. Puis, TORRES (45), au Brésil, COWEN et WOLF (46),aux Etats-Unis,décrivent des cas d'infection congénitale. Le cas rapporté par WOLF et COWEN,en 1937, est le premier cas décrit aux U.S.A., et la même année, SABIN et OLITZKY démontrent l'existence du toxoplasme en Amérique du Nord, en l'isolant à partir du cobaye. L'infection néo-natale ou congénitale est caractérisée par hydrocéphalie, convulsions, choriorétinite, calcifications cérébrales et méningo-encéphalite.

En 1949, FRENKEL (47) estime que le nombre de cas démontrés de façon certaine se monte à 35.

SABIN détermine que le taux des anticorps neutralisants dans une population augmente rapidement dès l'âge de quinze ans.

Mais jusqu'à récemment, on ignorait totalement le mode de transmission de la maladie.

DESMONT, dans un article publié en 1970, (48), résume les découvertes récentes. Ce n'est qu'en 1969 que le cycle du toxoplasme est décrit par deux auteurs écossais et danois, HUTCHINSON et WORK (49) travaillant dans le laboratoire de Siim.

Le point de départ fut une expérimentation rapportée par HUTCHINSON : si un chat mange des souris infectées de toxoplasmes,

les matières fécales qu'il émet permettent de contaminer des souris neuves. Mais les matières fécales ne deviennent infestantes qu'après maturation dans l'eau pour une durée de un à quatre jours, restant virulentes plus d'un an à la température ordinaire et en milieu humide. Ceci contredisait ce que l'on savait sur l'extrême fragilité du toxoplasme. HUTCHINSON pensa donc que la survie du toxoplasme était la conséquence d'un hyperparasitisme dans le tube digestif du chat ; le toxoplasme serait ingéré par un ascaris (Toxocara Felis) et parasiterait les gonades et l'oeuf de ce dernier parasite. Eliminé dans la nature avec l'oeuf, dans les selles, il partagerait ainsi la résistance de ce dernier dans la nature.

Mais JACOBS d'abord, puis HUTCHINSON s'aperçurent qu'un chat excrète parfois la forme résistante du toxoplasme en l'absence d'ascaris.

Enfin, en décembre 1969, paraît la description du cycle du toxoplasme par HUTCHINSON et WORK. DUBEY et FRENKEL en publient des descriptions plus détaillées en 1969 et 1970 (50, 51, 52, 53).

CYCLE

La forme fécale résistante résulte d'une reproduction sexuée qui se passe dans l'intestin du chat. Les toxoplasmes ingérés pénètrent dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Il y a d'abord schizogonie, puis évolution des schizontes en gamètes : macrogamète mâle et microgamète femelle. Leur conjugaison forme un oocyste. L'oocyste est éliminé dans les matières. La sporogonie se fait dans le milieu extérieur sur le sol humide et en présence d'air, d'où le délai de un à quatre jours avant que les matières ne deviennent infectantes. Chacun des deux sporocystes de l'oocyste contient alors quatre sporozoïtes. Si ces sporocystes sont ingérés par un hôte intermédiaire, les sporozoïtes deviennent des mérozoïtes, susceptibles de multiplication asexuée et de survie enkystée dans les tissus de cet hôte, où ils attendent d'être à nouveau ingérés par un chat.

Ainsi la toxoplamose est, en fait, un stade de l'évolution d'une coccidie. Cette coccidie est capable de reproduction sexuée et de multiplication asexuée. Le cycle sexué n'a pu,jusqu'à présent, être observé que dans les cellules de l'intestin grêle de chat et

il semblerait que ce parasite soit spécifique de cet animal. Par contre la forme asexuée, le mérozoïte - le toxoplasme - est dénué de spécificité parasitaire : tous les homéothermes peuvent l'héberger et servir d'hôtes intermédiaires. De plus, le mérozoïte peut se transmettre d'un hôte intermédiaire à un autre, par voie transplacentaire, par inoculation directe (accident de laboratoire) ou par carnivorisme, d'où l'extrême diffusion de l'infection.

OBSERVATIONS

La manipulation du toxoplasme comporte des dangers réels, dangers méconnus avant la découverte du mode de transmission de la maladie.

La première description de contamination accidentelle de laboratoire est rapportée par STRÖM (54). Il s'agit d'une femme de 22 ans qui, après avoir travaillé seulement 19 jours au laboratoire, présente une adénopathie cervicale accompagnée de fièvre. Son travail consistait à pipetter des exsudats contenant des toxoplasmes. La porte d'entrée buccale est donc probable. Le troisième jour de la maladie, elle présenta une conjonctivite et le quatrième jour, on pouvait voir, au niveau du tronc un rash maculo-pauleux, qui persista deux semaines et fut suivi de desquamation. Les adénopathies s'étaient étendues aux aires axillaires. Le liquide céphalo-rachidien montrait une hyperprotéinorachie et des cellules mononuclées (12 par cm3).

Des perturbations de l'électrocardiogramme à type d'inversion de l'onde T apparurent,alors que la malade présentait de légers symptômes angineux. La température redevint normale, mais, quelques semaines plus tard apparurent de sévères céphalées, ainsi que des crises comitiales à type de petit mal ; ces symptômes évoquant une méningo-encéphalite. Toutefois le tableau s'améliora rapidement. Les adénopathies ayant subsisté six à sept semaines, la mise en évidence du toxoplasme ne fut pas possible, mais le diagnostic de toxoplasmose fut posé sur l'augmentation des taux du dye-test qui atteint 1/400, trois semaines après le début de la maladie, alors qu'il était négatif avant.

Le deuxième cas est aussi rapporté par STRÖM (54): il s'agit également d'une jeune femme de 22 ans qui se piqua le doigt

avec une aiguille infectée de toxoplasme. Trois jours après, apparut une volumineuse adénopathie axillaire. La maladie se résume à cette adénopathie, toutefois accompagnée par de légères adénopathies cervicales. Le dye-test s'éleva à un deux millième (1/2000), étant négatif auparavant.

La troisième observation que nous avons retrouvée illustre le danger réel auquel sont exposés les laborantins, puisqu'il s'agit du premier cas de toxoplasmose fatale acquise en laboratoire, aux Etats-Unis.

Cette observation est rapportée par SEXTON en 1953 (55).

V.F., femme de quarante-sept ans, est admise à l'hôpital psychiâtrique de Gailor, le 7 avril 1951. Elle est délirante et hallucinée. La malade a travaillé dans un laboratoire de médecine tropicale à l'Université du Tennessee,pendant 24 mois. Son travail consistait à disséquer les animaux infestés de toxoplasmes, et à transférer à des animaux sains des extraits de tissus d'animaux parasités. Ainsi, elle avait effectué au moins cent cinquante passages successifs d'une même souche, d'animaux en animaux. Toutefois, aucun accident n'était survenu au cours de son travail.

L'histoire de la maladie est rapportée par son mari : durant les derniers quatre mois, la malade avait présenté une fatigue inhabituelle, une somnolence et un désintérêt marqué pour toutes choses. Quatre jours avant son admission, elle s'était plainte de malaise, avec frissons, de douleurs dans les articulations. Un médecin consulté porta le diagnostic de grippe. Toutefois, malgré le traitement, le tableau s'aggrava jusqu'à son hospitalisation.

A ce moment la malade était délirante, fébrile (40°) et présentait une éruption maculo-papuleuse sur tout le corps, excepté la plante des pieds et des mains et le scalp. Il n'y avait pas de prurit.

La malade hallucinée entretenait des conversations avec des êtres imaginaires dans la pièce, allant jusqu'à déclarer qu'elle allait mourir de toxoplasmose.

L'examen physique notait une éruption maculo-papuleuse, sans aucune autre anomalie. On ne notait pas d'adénopathies. La rate n'était pas perçue. Il n'y avait pas de signes neurologiques en

foyer.

La numération formule sanguine montrait 3 930 000 G.R., 2 500 G.B. dont 80% de polynucléaires, 16% de lymphocytes, 4% de monocytes. La ponction lombaire retirait un liquide clair, normal.

Le tableau va encore s'aggraver de jour en jour, malgré les traitements antibiotiques entrepris. On notait une atteinte pulmonaire, avec râles au niveau de la base droite. La malade était incontinente (selles et urines).

Des hémocultures pratiquées étaient négatives. Un prélèvement sanguin en vue d'inoculer une souris était effectué.

Le 10 avril, le tableau psychiâtrique restait inchangé. Une ponction médullaire ne retrouvait pas de parasite. Une radiographie pulmonaire ne montrait pas d'anomalies notables.

Dans la nuit du 10 au 11 avril, survenait une rectorragie. Le matin suivant la malade était polypnéique. Les extrémités étaient raides. On notait des convulsions généralisées. La malade entre dans le coma et est transférée au John Gaston Hospital, où elle allait décéder.

Le liquide céphalo-rachidien, jusqu'alors normal, était xanthochromatique (protéines 55 mg/100 ml, Glychorachie à 48 mg). Un traitement est institué (antibiotiques, sulfamides, corticoïdes à cause d'une perturbation du ionogramme évoquant une insuffisance surrénalienne).

Le dye-test, négatif avant la maladie, montrait des taux de 1/256 le 8ème jour. Des toxoplasmes étaient mis en évidence chez des souris inoculées avec du sang et du L.C.R. de la malade. Des émulsions de cerveau, de rate et de foie de la malade, prélevés lors de l'autopsie et inoculés à des souris, avaient permis également de mettre en évidence le parasite. Des parasites étaient également retrouvés au niveau du myocarde qui présentait de larges foyers de myocardite.

Il s'agissait donc d'une forme grave de toxoplasmose acquise, généralisée et septicémique. Cette forme survenant chez une employée de laboratoire sans tare physiologique, mais infestée probablement par une dose massive de toxoplasmes d'une part, et d'autre part, n'ayant aucune défense immunitaire (dye-test négatif avant la maladie).

Par contre, aucun accident au cours des manipulations n'a été retrouvé, ce qui illustre le danger du travail avec ce parasite.

GIROUD (56) rapporte brièvement la contamination accidentelle d'un laborantin qui présenta brusquement un syndrôme fébrile, accompagné de réaction conjonctivale et de céphalées. Au sixième jour, on notait l'apparition d'un exanthème maculo-papuleux au niveau de la face. La preuve de la toxoplasmose n'est que sérologique, bien que l'auteur n'en rapporte pas l'évolution du taux des anticorps. De même, le mode de transmission n'est pas connu.

De nombreux auteurs rapportèrent ensuite leurs observations qui sont résumées dans le tableau récapitulatif des cas publiés. Il s'agit de ALM, BROWN et JACOB, 1956 (57), WETTINGFIELD 1956 (58), SABIN, 1952 (59), BEVERLEY, 1955 (60), SABIN, 1950, HORMAN, 1955(61), MOHR, 1953 (62), THALHAMMER, 1954(63,64), KAYHOE (65). Tous les auteurs qui publièrent leurs observations se posaient toutefois le problème de la transmission de la maladie. Tous les cas de toxoplasmose,ainsi rapportés, avaient été acquis, de façon certaine, au laboratoire. Les auteurs ont pu suivre l'évolution de la maladie, tant sur le point clinique que sérologique. Les dye-tests systématiques,effectués chez toutes les personnes exposées au risque, ont permis de constater l'extrême majorité des cas inapparents. SIIM (66) a suggéré que la toxoplasmose devait être l'étiologie d'au moins 8% des adénopathies isolées et d'origine indéterminée. Dans ce cas, si le diagnostic immunologique a pu être fait, la mise en évidence du toxoplasme doit être tentée, par exemple, par l'inoculation de souris pré-traitées aux corticoïdes.

Les accidents de laboratoire se multipliant, les auteurs insistèrent sur le fait que le risque de contracter la maladie est majeur en laboratoire, surtout si les sujets exposés sont séro-négatifs.

RAWAL (67) rapporte son observation :

Bien que ne se souvenant d'aucun accident de laboratoire tel que piqûre d'aiguille ou aspiration au cours du pipetage ou éclaboussure de liquide contenant des parasites, la maladie a débuté par des signes fonctionnels tels que : asthénie, céphalées fron-

tales importantes, myalgies. Rapidement une fièvre à 40° s'installe, pour demeurer en palier pendant huit jours. Le quatrième jour après l'installation de la fièvre, apparaissent des adénopathies dans les régions cervicale, axillaire et inguinale. La toxoplasmose est immédiatement envisagée, vu le travail effectué (réalisation de dye-tests, inoculation d'animaux). La sérologie, négative avant la maladie, se positive de 1/4 en juillet 1955 à 1/600 en mai 1957, soit dix-huit mois après le début des signes cliniques. Un traitement antibiotique et par sulfamides est entrepris. Les signes fonctionnels et généraux disparaissent rapidement, seules persistent les adénopathies jusqu'en août 1957.

En 1967, NEU (68) rapporte le cas de contamination au cours d'une autopsie d'un malade mort de maladie de Hodgkin compliquée de toxoplasmose. Le médecin qui avait pratiqué l'autopsie, consulte en juin 1965 pour une fièvre inexpliquée ; la maladie ayant débuté en mai 1965 par de la fièvre accompagnée de frissons. Durant une quinzaine de jours, la fièvre s'élevait chaque soir à 40° sans qu' aucun autre signe ne puisse orienter le diagnostic.

A l'examen on notait toutefois de nombreuses adénopathies, de petit volume, au niveau des chaînes cervicales antérieures et postérieures, ainsi qu'une légère hépato-splénomégalie.

Les examens complémentaires montraient :

- une vitesse de sédimentation à 17 à 1 h.
- hémoculture, culture de crachats, urines négatives.
- dye-test (pratiqué, car le médecin avait signalé l'autopsie faite sur le malade mort de toxoplasmose) positif à 1/4096.

Au bout de dix jours, la température redevenait normale alors que la V.S. était passée à 63 à 1 h. Une rechute survient brutalement avec reprise de la fièvre et apparition de nouvelles adénopathies. Un prélèvement au niveau d'une adénopathie est effectué qui montre des foyers de nécrose avec prolifération de cellules réticulo-endothéliales, mais absence de parasites. L'inoculation à une souris pré-traitée aux corticoïdes d'un fragment d'adénopathie permet de mettre en évidence le toxoplasme. Un traitement par la pyriméthamine (25 mg/j) et sulfadiazine (4 mg/j) est entre-

pris pendant une durée de deux semaines.

Un cas publié récemment (1972) décrit l'inoculation accidentelle d'une laborantine - FIELD (69) - en Australie.

Le mode de contamination de cette laborantine de 21 ans, est ici connu : c'est en aspirant, au moyen d'une seringue, l'exsudat péritonéal d'une souris qu'une partie du liquide aspiré éclaboussa la face d'une laborantine.

Neuf jours après l'accident, elle se plaignit de céphalées, de rougeur de l'oeil droit, de maux de gorge et d'oreilles, et de volumineuses et sensibles adénopathies cervicales droites. Trois jours plus tard, elle présenta une fièvre oscillante qui persista durant sept jours. Bien que le tableau s'améliorât en 6 ou 7 semaines, les symptômes demeurèrent,au total,pendant 14 semaines.

Les dye-tests pratiqués :

- négatif avant la maladie.
- 1/4096 : 11 semaines après l'inoculation.
- 1/1024 : 15 " " "
- 1/512 : 30 " " "
- 1/64 :131 " " "

Un taux élevé de cellules mononuclées atypiques pouvait faire penser à une mononucléose infectieuse, toutefois le sérodiagnostic de Paul-Bunnell-Davidson fut négatif.

L'inoculation à la souris d'un prélèvement sanguin ne permit pas de mettre en évidence de toxoplasmes.

Le mode de pénétration est sans doute digestif : éclaboussure dans l'oeil droit, évacuation par le canal lacrymal et régurgitation des toxoplasmes.

CAS	1	2	3	4	5
AUTEURS	ALM 1949	SABIN 1950	STROM (54) 1951	STROM (54) 1951	SABIN (59) 1952
Durée de l'incubation	?	?	3 jours	?	?
Durée de la maladie	plusieurs jours	1 mois	1 mois	au moins 6 mois	asymptomatique
Conditions d'infestation	travail 1 mois sur toxoplasme	?	piqûre aiguille	18 jours travail sur toxoplasme	morsure de lapin
Céphalées			0	+	0
Fièvre			+	+	0
Adénopathie			+	+	0
Rash			0	+	0
Atteinte oculaire			0	conjonctivite	0
Atteinte respiratoire			0	0	0
Myocardite			0	+	0
Manifestation SNC			0	méningo-encéphalite	0
Dye-test * Taux maximum	1/4000		1/2000	1/4000	1/16 000
Isolement du Toxoplasme	non retrouvé	sang	non effectué	non effectué	non effectué

* Les taux de Dye-Test sont indiqués à titre d'information. La comparaison des taux ne peut se faire, chaque laboratoire ayant ses propres constantes. L'uniformisation en unités internationales est d'application récente.

CAS	6	7	8	9	10
AUTEURS	GIROUD (56) 1953	MOHR (62) 1953	MOHR (62) 1953	MOHR (62) 1953	SEXTON (55) 1953
Durée de l'incubation	?	?	?	?	?
Durée de la maladie	?	2 mois rechute	?	?	- 10 jours - décédé
Conditions d'infestation	?	travail 4 semaines sur toxoplasme	?	travail 3 semaines sur toxoplasme	?
Céphalées	+	+	+	+	
Fièvre	+		+	+	+
Adénopathie	+				0
Rash	+				+
Atteinte oculaire	0				conjonctivite
Atteinte respiratoire	0		pneumothorax		râles
Myocardite	0				+
Manifestation S.N.C.	0				tableau psychiatrique convulsions
Dye-Test Taux maximum	Positif	1/100	+	1/200	1/256
Isolement du Toxoplasme		-			sang, LCR cerveau rate reins

CAS	11	12	13	14	15
AUTEURS	THALHAMMER (63) 1954	BEVERLEY (60) 1955	HORMANN (61) 1955	STRAUB (71) 1955	BROWN (57) 1956
Durée de l'incubation	?	9 jours	3 à 10 jours	3 jours	?
Durée de la maladie	asymptômatique	3 semaines	1 mois	5 jours	1 mois
Conditions d'infestation	travail 2 ans sur toxoplasme	piqûre d'aiguille	éclaboussure face et oeil	éclaboussure des 2 yeux	4 ans de travail éclaboussure du visage
Céphalées		+	+		+
Fièvre		+	+		+
Adénopathie		+	+		+
Rash		0	+		+
Atteinte oculaire		0	conjonctivite oedème palpébral	conjonctivite oedème palpébral	0
Atteinte respiratoire	amygdalite	0	broncho-pneumonie		0
Myocardite		0	0	0	0
Manifestation S.N.C.		0	méningo-encéphalite	0	0
Dye-Test Taux maximum	1/26 200	1/4 200	1/1 000	1/256	1/ 4 096
Isolement du Toxoplasme		pas effectué	Non effectué	pas effectué	non retrouvé

CAS	16	17	18	19	20
AUTEURS	WETTINGFIELD (58) 1956	KAYHOE (65) 1957	Van SOESTBERGEN 1957	WRIGHT (70) 1957	RAWAL (67) 1959
Durée de l'incubation	?	5 jours	8 jours	9 jours	?
Durée de la maladie	1 mois	plusieurs semaines	plusieurs semaines	28 jours	4 mois
Conditions d'infestation	travail 1 an sur toxoplasme	piqûre d'aiguille	piqûre d'aiguille	piqûre d'aiguille	travail 1 an sur toxoplasme
Céphalées	+	+	0		+
Fièvre	+	+	0	+	+
Adénopathie	+	+	+	+	+
Rash	+	+	+	0	0
Atteinte oculaire	0	0	0	0	0
Atteinte respiratoire	toux	0	0	pneumonie	0
Myocardite	0	0	0	0	0
Manifestation S.N.C.	0	0	0	0	0
Dye-Test Taux maximum	1/1000	1/16 384	1/1 000	1/ 4 096	1/600
Isolement du Toxoplasme	prélèvement adénopathie inguinale, sang	inoculation sang à cobaye	adénopathie	sang adénopathie	pas effectué

CAS	21	22
AUTEURS	NEU (68) 1967	FIELD (69) 1972
Durée de l'incubation	2 mois	9 jours
Durée de la maladie	plusieurs semaines	4 semaines
Conditions d'infestation	piqûre d'aiguille autopsie	éclaboussure des yeux
Céphalées	0	+
Fièvre	+	+
Adénopathie	+	+
Rash	0	
Atteinte oculaire	0	rougeur des yeux
Atteinte respiratoire	0	0
Myocardite	0	0
Manifestation S.N.C.	0	0
Dye-Test Taux maximum	1/4 096	1/4 096
Isolement du Toxoplasme	adénopathie	non réussi

Depuis la découverte du cycle du toxoplasme, on sait que la maladie peut être contractée soit par l'ingestion de kystes, soit par l'ingestion de sporocyste fécal (ce qui explique que la maladie puisse se voir chez les végétariens), soit également par ingestion ou inoculation de mérozoïtes. Les contaminations accidentelles,lors de la manipulation du parasite,sont très fréquentes. De nombreuses formes passent inaperçues, mais une forme généralisée septicémique mortelle peut survenir, surtout chez les sujets à sérologie négative. D'autre part, il faudra craindre la survenue d'une toxoplasmose chez une femme susceptible d'être enceinte. Les conséquences peuvent en être redoutables chez l'enfant. La toxoplasmose congénitale peut réaliser plusieurs formes : la forme neurologique, avec ses séquelles cérébrales et oculaires ; la forme pluri-viscérale, réalisant un tableau de septicémie néo-natale. Heureusement les formes les plus fréquentes de toxoplasmose congénitale sont inapparentes, leur existence ayant été bien mise en évidence par DESMONT.

Il faudra donc, avant d'autoriser un laborantin, et à plus forte raison une laborantine, à travailler sur le toxoplasme, pratiquer un Dye-Test. L'élimination des sujets à sérologie négative s'impose.

D'autre part, la toxoplasmose peut atteindre des sujets dont l'immunité est défaillante, comme,par exemple, au cours des traitements par immuno-suppresseurs.

La surveillance du personnel ainsi que sa mise en garde contre les dangers de la manipulation de toxoplasma gondii, sont de rigueur.

PROTOZOOSES

B - PROTOZOOSES DIGESTIVES

AMIBIASE

GIARDIA INTESTINALIS

CHILOMASTIX MESNILI

ISOSPORA BELLI

AMIBIASE

L'Amibiase est l'état dans lequel l'organisme humain héberge Entamoeba Histolytica avec ou sans manifestations cliniques. On distingue donc :

- l'Amibiase infestation susceptible de produire
- l'Amibiase maladie.

C'est l'ingestion de Kystes d'Entamoeba histolytica qui détermine l'Amibiase infestation. Mais certains sujets en contact avec des amibes ne deviennent jamais porteurs d'amibes. D'autres ont un portage plus ou moins prolongé sans jamais présenter de manifestations cliniques, d'autres,enfin,deviendront malades.

Parmi les différentes espèces d'amibes, parasites du colon chez l'homme (Entamoeba histolytica, Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli, Endolimax nana, Dientamoeba fragilis, Iodamoeba butschilii) seule Entamoeba histolytica est pathogène.

Bien que les publications d'amibiase maladie professionnelle soient rares, il ne fait aucun doute que cette parasitose puisse être contractée au laboratoire. Les prélèvements de selles y sont nombreux et les risques de souillure importants, tant pour le personnel technique que pour le personnel non directement impliqué, c'est-àdire le personnel de ménage, d'animalerie.

Un cas est rapporté par VALENT et CAVIGNEAUX (8) :

Il s'agit d'un homme dont le travail consiste à réceptionner les singes et à s'occuper d'eux. Hospitalisé en décembre 1967, le diagnostic d'abcès amibien hépatique est confirmé par différents examens complémentaires. La prise en charge en accident du travail a été demandée, l'enquête ayant montré la fréquence avec laquelle les singes importés sont infestés d'amibiase, mais se comportent en porteurs sains.

Il n'est pas toujours possible d'apporter la preuve formelle que la maladie a pu être contractée en laboratoire, car la mala-

die ne survient que très longtemps après l'infestation. De plus, un laborantin qui travaille huit heures peut très bien contracter une amibiase au cours des seize heures restantes, même si les cas d'amibiase autochtones sont rares.

Toutefois, comme le fait remarquer CROSNIER (73) :

"Il apparaît,en toute objectivité, que la dysenterie amibienne mérite d'être inscrite au tableau des maladies professionnelles, quand elle est contractée dans des conditions qui précisément définissent son caractère professionnel (hôpitaux, laboratoires), au même titre que d'autres maladies infectieuses ou microbiennes survenant dans des circonstances de contamination telles que la légitimité du contage n'est pas contestée.

Il paraît donc difficile de suivre intégralement l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France qui, consulté sur ce point très particulier, a estimé non justifié le classement de la dysenterie amibienne dans la liste des maladies professionnelles (8 février 1960).

Il paraît en effet inexact de faire état de la rareté des contaminations dans le personnel des établissements hospitaliers et des laboratoires, et il est également inexact de parler du caractère évitable de ces contaminations par des mesures d'hygiène simples et par des techniques de laboratoire élémentaires".

Pike, aux Etats-Unis, a dénombré une vingtaine de cas d'amibiase professionnelle.

GIARDIA INTESTINALIS

Parmi les autres protozooses intestinales susceptibles de toucher le personnel de laboratoire, nous citerons encore Giardia Intestinalis. Le rôle pathogène de ce flagellé a bien été établi. Il est susceptible d'entraîner une entérite soit aigüe avec syndrôme dysentériforme simulant une dysenterie amibienne, soit chronique.

Deux cas sont notés aux Etats-Unis par PIKE.

Cet auteur signale également une infestation accidentelle par Chilomastix Mesnili.

Isospora belli détermine une parasitose exceptionnelle chez l'homme : la Coccidioïdose. Isospora belli parasite les cellules du revêtement intestinal. C'est un sporozoaire qui décrit un cycle sexué et un cycle asexué.

- Cycle asexué ou schizogonique

Arrivé au terme de sa croissance intra-cellulaire, la coccidie divise son noyau en un grand nombre de noyaux secondaires (schizontes) qui s'entourent de protoplasme devenant des mérozoïtes. Ces éléments devenus libres envahissent d'autres cellules épithéliales et le cycle recommence.

- Cycle sexué ou sporogonique

Survenant dans certaines conditions,des parasites semblables à des schizontes adultes se transforment en gamètes mâles et femelles (microgamétocyte mâle et microgamètocyte femelle). Ceux-ci fusionnent et donnent un oocyste qui, s'il est éliminé dans le milieu extérieur, devient infestant en quelques jours. Il contient alors 2 sporozoïtes.

Un cas de contamination accidentelle a été publié par CONNAL en 1922. Après une incubation de six jours, surviennent des troubles intestinaux à type de douleurs intestinales, diarrhées, durant environ 28 jours. Les oocystes furent trouvés dans les selles le 22ème jour après l'infection et disparurent 12 jours plus tard, en même temps que les symptômes et les cristaux de Charcot-Leyden qui étaient abondants dans les selles.

Une publication de 1972 [McCracken (74)] illustre l'importance de l'hygiène que l'on doit observer lors de la manipulation de selles au laboratoire.

Il s'agit d'un laborantin de 26 ans qui effectua tous les examens de selles d'une jeune mexicaine de 8 ans, admise à l'hôpital pour douleurs abdominales et troubles digestifs, chez qui, on mit en évidence Isospora Belli. Une semaine après l'admission de cette jeune malade, le technicien qui avait pratiqué les examens parasitologiques des selles, présenta des douleurs abdominales, de la diarrhée et de la fièvre. Des coprocultures furent négatives, mais des oocystes d'Isospora Belli furent mis en évidence après Baermann. Les symptômes persistèrent 5 jours, puis disparurent. On

put cependant déceler des oocystes 15 jours après la disparition des symptômes.

PIKE a pu dénombrer,aux Etats-Unis, trois cas de contamination accidentelle avec Isospora Belli.

HELMINTHIASES

A - NEMATHELMINTHES

1) ANKYLOSTOME

2) ANGUILLULE

3) OXYURE

4) ASCARIS

Parmi les nematodoses intestinales : quatre sont susceptibles d'être acquises en laboratoire.

Nous envisagerons successivement :

- l'ankylostomiase
- l'anguillulose
- l'oxyurose
- l'ascaridiase.

1) ANKYLOSTOMIASE

L'ankylostomiase ou ankylostomose est une helminthiase due à un ver rond : l'ankylostome. Deux ankylostomes sont spécifiques de l'homme : Ancylostoma duodenale et Necator americanus.

CYCLE-

Les femelles fécondées pondent des oeufs qui sont évacués dans le milieu extérieur. Dans des conditions favorables, l'oeuf donne naissance à des larves qui par mues successives passent par plusieurs stades : larve rhabditoïde, larve strongyloïde, puis larve strongyloïde infestante. Celle-ci pénètre à travers la peau, abandonnant son enveloppe. Par voie lymphatique ou sanguine, elle parvient au coeur droit puis passe dans l'artère pulmonaire. Elle passe ensuite dans la voie aérienne qu'elle quitte en traversant la paroi alvéolaire, atteint bientôt le pharynx. Elle passe dans la voie digestive où elle devient adulte.

La contamination se fait par voie transcutanée. BRUMPT retrace l'histoire de cette découverte qui est aussi le premier cas de contamination accidentelle :

"C'est LOOSS (75, 76) qui, en 1898, a mis en évidence ce curieux mode de pénétration des larves. En manipulant, au Caire, des élevages d'ankylostomes, il laissa tomber sur sa main, sans y prendre garde, un peu de liquide renfermant des larves. Quelques minutes plus tard, ressentant de vives démangeaisons, il râcla la surface de sa peau et y trouva quelques larves et surtout un grand nombre de mues vides : il en conclut que les larves avaient émigré dans la peau et étaient la cause du prurit. Trois mois plus tard,

il observa des oeufs d'ankylostomes dans ses selles. Il fit alors une expérience sur la jambe d'un enfant qu'on allait amputer et fut assez heureux pour assister au passage des larves dans la peau".

De nombreux auteurs se sont prêtés, par la suite à de semblables expériences, que ce soit avec Ancylostoma duodenale ou avec Necator americanus. Le mode de pénétration est le même pour les deux ankylostomes. Il se fait en quelques minutes, il se produit alors une démangeaison plus ou moins vive, une rougeur et de petites pustules apparaissent. La pénétration de Necator se fait expérimentalement en 4 minutes, on voit ensuite évoluer les diverses manifestations prurigineuses, papuleuses et pustuleuses de l'ankylostomose cutanée. La rapide pénétration des larves, ajoute BRUMPT, montre que lorsqu'un individu a les mains souillées par elles, il a 99 chances sur 100 de voir ces larves pénétrer par la peau et la chance restante pour les déposer,avec ses doigts, sur ses aliments et ensuite dans son tube digestif.

Les manifestations cliniques de la maladie sont bien connues, tant par l'étude de la maladie naturelle, que grâce à l'ankylostomiase humaine expérimentale réalisée autrefois dans le traitement de la maladie de VAQUEZ (ankylostomothérapie).

C'est lors de l'entretien artificiel du cycle que la contamination accidentelle se produit. A l'heure actuelle, PIKE ne dénombre que deux cas de contamination au laboratoire.

2) ANGUILLULOSE

L'anguillulose ou strongyloïdose est une helminthiase due à un ver rond, l'anguillule. L'agent pathogène, Strongyloïdes Stercoralis est un petit nématode qui se fixe dans la muqueuse duodénale.

CYCLE

La femelle parthénogénétique pond des oeufs qui éclosent dans l'intestin. Des larves rhabditoïdes s'en échappent. Trois cycles sont alors possibles :

1) le cycle externe, asexué, direct.

Les larves rhabditoïdes se transforment en larves strongyloïdes, infestantes. Ce sont ces larves qui infestent l'homme, par pénétration trans-cutanée. Ces larves migrent par voie veineuse au niveau du coeur droit, puis passent dans l'artère pulmonaire. Elles passent ensuite dans la voie aérienne pour être dégluties finalement. Arrivées dans le tube digestif, elles se fixent dans la muqueuse duodénale. Chaque larve devient une femelle parthénogénétique.

2) le cycle externe, sexué, indirect.

Les larves rhabditoïdes donnent naissance à des adultes stercoraires mâles et femelles. Après accouplement, les femelles pondent des oeufs d'où naissent des larves rhabditoïdes de seconde génération. Ces larves se transforment à leur tour en larves strongyloïdes infestantes.

3) le cycle interne ou d'auto-infestation endogène.

Il y a transformation des larves rhabditoïdes en larves strongyloïdes sans passage dans le milieu extérieur.

D'une manière exceptionnelle, on peut trouver dans les selles des larves strongyloïdes infestantes. La contamination au laboratoire est également possible lors de l'entretien artificiel du cycle ou sur coproculture.

PIKE a réuni 3 cas de contamination accidentelle.

3) OXYUROSE

C'est une helminthiase due à un ver rond, l'oxyure (Enterobius vermicularis).

CYCLE

Les femelles fécondées dans le grêle terminal pondent des oeufs qui sont d'emblée infestants. Après l'absorption de l'oeuf, l'embryon qu'il contient est libéré et devient adulte, dans l'iléon terminal et coecum, en trois ou quatre semaines.

Le mode de contamination se fait par voie digestive. Au laboratoire, des mains souillées par des selles contenant des oeufs d'oxyure, portées à la bouche, suffisent pour acquérir la maladie.

SWELLENGREBEL, en 1947, et SHUFFNER ont démontré expérimentalement le pouvoir infectant,par inhalation,des oeufs abandonnés à l'air libre, desséchés, dispersés par le vent et véhiculés par la poussière.

Toutefois, l'oxyurose acquise au laboratoire mérite à peine le qualificatif d'accident de laboratoire. Cette bénignité explique que le nombre de contaminations accidentelles soit difficile à préciser.PIKE ne compte qu'un seul cas de contamination par ce parasite.

4) ASCARIDIASE

L'ascaridiase ou ascaridiose est une helminthiase à ver rond due à un ascaris (Ascaris Lumbricoïdes)

CYCLE

L'ascaris adulte vit dans le grêle. La femelle fécondée pond des oeufs qui sont émis dans les selles. Ils ne sont pas d'emblée infestants. Dans la nature, et dans des conditions favorables, ils s'embryonnent. Ingéré avec des aliments, l'oeuf embryonné parvient dans l'estomac où sa coque est lysée, avec libération d'une larve. Cette larve chemine dans le grêle, le traverse, gagne la circulation mésentérique et parvient au foie par voie porte. Elle gagne, par les veines sus-hépatiques, le coeur droit, puis l'artère pulmonaire. Elle passe ensuite dans la voie aérienne qu'elle remonte. Elle est ensuite déglutie et arrive dans le tube digestif. Elle devient adulte dans l'iléon.

L'homme s'infeste en ingérant des oeufs embryonnés. De tels oeufs ne sont pas présents dans les selles au moment du prélèvement. C'est au cours de l'entretien artificiel du cycle que la contamination peut se faire.

La encore, le nombre de publications à ce sujet n'est pas très élevé. PIKE dénombre 2 cas d'ascaridiase accidentelle.

A noter, en outre, la possibilité d'ascaridiase animale en impasse chez l'homme.

HELMINTHIASES

B - PLATHELMINTHES

1) DISTOMATOSE HEPATIQUE

2) BILHARZIOSE

1) DISTOMATOSE HEPATO-BILIAIRE

Il semble à première vue difficile de contracter une distomatose à Fasciola Hepatica en laboratoire. Il n'existe à l'heure actuelle qu'une seule publication à ce sujet, datant d'avril 1974.

CYCLE de FASCIOLA HEPATICA

Les douves adultes, vivant dans les canaux biliaires pondent des oeufs segmentés qui sont évacués à l'extérieur par les voies biliaires et le tube digestif.

Dans l'eau douce,ces oeufs s'embryonnent en trois semaines et libèrent un embryon cilié, le miracidium. Celui-ci circule dans l'eau en quête d'une limnée : il en traverse les téguments activement, et,par un processus de poly-embryonnie, y donne de nombreuses larves. Trois mois, environ, après son infestation par un miracidium, la limnée libère des milliers de cercaires. Ces cercaires nagent quelques heures dans l'eau, puis elles perdent leur queue, se transformant en métacercaires. Celles-ci se fixent sur des plantes aquatiques ou des brindilles flottant sur l'eau. Elles deviennent infestantes en quelques jours et le restent pendant plusieurs semaines.

L'hôte définitif se contamine en ingérant des plantes sur lesquelles sont fixées des métacercaires. Les sucs digestifs lysent la coque des métacercaires et libèrent une douvule mobile ; cette dernière franchit successivement la paroi intestinale, la cavité péritonéale, la capsule de Glisson et le parenchyme hépatique, elle atteint un canal biliaire, s'y fixe et devient adulte.

OBSERVATION - ASHTON, BERESFORD (77) - 1974

Il s'agit d'un technicien anglais de 22 ans qui, en février 1973, a présenté les symptômes suivants :

- asthénie
- amaigrissement
- douleurs de l'hypochondre droit, douleur en bretelle de l'épaule droite, épigastralgie.
- fièvre

L'examen physique ne montrait rien si ce n'est une douleur à la palpation de l'hypochondre droit. La radio pulmonaire était normale. La numération-formule sanguine,toutefois, révélait une hyperleucocytose à 19 400 GB dont 79% d'éosinophiles.

Le malade révéla qu'il travaillait dans un laboratoire de parasitologie et que le seul parasite pathogène qu'il avait manipulé était Fasciola Hepatica. Le diagnostic semblait évident, mais il a été difficile d'en faire la preuve. Toutefois, en mars 1973, les réactions immunologiques furent positives (immunodiffusion sur gélose, déviation du complément).

Un traitement à l'émétine fut mis en route qui guérit le malade en dix jours. Les tests immunologiques se négativèrent.

Le mode de contamination de ce laborantin n'est malheureusement pas précisé. On peut supposer qu'il s'est infesté lors de la manipulation de récipients servant à l'élevage de limnées infestées, élevages entretenus afin d'obtenir des métacercaires (infestations expérimentales d'animaux de laboratoire, préparation d'antigènes).

La contamination en laboratoire est fortement suspectée car la distomatose est rare en Grande-Bretagne.

Les auteurs insistent sur le fait que les risques encourus par les laborantins doivent leur être toujours présents à l'esprit, de façon à éviter,autant que possible, des fautes graves d'hygiène.

2) BILHARZIOSES

Les Bilharzioses ou Schistosomoses sont des affections parasitaires fréquentes dues à des vers plats, les bilharzies ou schistosomes.

4 Schistosomes sont parasites de l'homme :

- Schistosoma Haematobium.
- Schistosoma mansoni.
- Schistosoma japonicum.
- Schistosoma intercalatum.

CYCLE ET MODE DE CONTAMINATION

Chez l'homme : les adultes mâles et femelles s'accouplent dans les gros troncs du système porte. Ils remontent à contre-courant le système porte, en rampant sur les parois veineuses, grâce à leur ventouse. Le mâle ne se séparant pas de la femelle, comme on l'a cru auparavant. La femelle et le mâle de S. Japonicum remontent la veine mésentérique supérieure et gagnent les plexus intestinaux.

La femelle et le mâle des trois autres espèces remontent la veine mésentérique inférieure ; S. mansoni et S. intercalatum s'arrêtent habituellement dans les plexus péri-rectaux ; en revanche, S. Haematobium gagnent, par l'intermédiaire des anastomoses hémorroïdaires, les plexus veineux hypogastriques, périvésicaux surtout.

Dans ces différents secteurs, les femelles, bloquées dans de petites veinules, pondent leurs oeufs vers l'extrémité capillaire du réseau veineux. Ces oeufs sont embryonnés et les enzymes lytiques secrétés par l'embryon leur permettent de franchir la paroi capillaire, puis les tissus, pour tomber enfin dans la cavité viscérale sous-jacente.

Les oeufs sont évacués au dehors dans les urines ou les selles.

Le cycle évolutif se poursuit dans l'eau douce, à une température d'environ 30°. L'oeuf éclôt en 2 à 3 jours, à la lumière, et libère un miracidium cilié, mobile.

Le miracidium, dont la survie ne dépasse pas 8 heures, nage à la recherche du mollusque, hôte intermédiaire,dont il pénètre activement les téguments.

Chez le mollusque, un processus de poly-embryonnie aboutit à la formation de nombreuses larves. 4 à 6 semaines après son infestation, par un miracidium, le mollusque libère des milliers de furcocercaires. L'émission cercarienne est discontinue, se répète toutes les 24 à 48 heures, surtout aux heures les plus chaudes et ensoleillées de la journée.

L'homme se contamine à la faveur d'une immersion dans une eau contaminée par pénétration transcutanée des furcocercaires.

Dès leur pénétration cutanée, les larves perdent leur queue et deviennent des schistosomules ; celles-ci passent dans la circulation sanguine, gagnent le coeur droit, le poumon, puis la circulation générale. Par l'intermédiaire de la circulation mésentérique, elles passent dans le système porte, où elles deviennent adultes en deux à trois semaines après l'infestation.

La ponte débute environ trois mois après l'infestation et peut se poursuivre pendant plusieurs dizaines d'années, sauf pour S. Japonicum dont la longévité ne dépasse pas 5 ans.

CONTAMINATION AU LABORATOIRE

Au laboratoire, le cycle est entretenu artificiellement chez lesmollusques, hôtes intermédiaires. Des élevages de mollusques (bullins, planorbes) sont réalisés. Ces mollusques sont infestés expérimentalement avec, par exemple, des urines de bilharziens. Ce qui permet de recueillir des furcocercaires. Ceux-ci étant utilisés, soit pour la réalisation de la réaction de Vogel et Minning, soit pour le parasitage de souris (réaction d'immuno-fluorescence indirecte sur coupe à congélation de foie de souris parasitée), soit en vue de la préparation d'antigène cercarien.

C'est lors de la manipulation de ces élevages que le parasitage accidentel peut avoir lieu : soit que du liquide contenant des furcocercaires soit répandu sur l'expérimentateur, soit qu'une personne, non prévenue, trempe sa main dans les récipients contenant ces élevages.

La prévention repose surtout sur l'habileté et l'hygiène du manipulateur. Afin de prévenir l'immersion de la main de personnes curieuses, un écriteau,mentionnant le contenu des récipients et les risques encourus par une telle immersion, sera placé visiblement près des élevages. De même, prendra-t-on des précautions lors du nettoyage des récipients.

Les bilharzioses acquises en laboratoire sont rares, du moins en ce qui concerne les cas publiés. PIKE n'en dénombre actuellement qu'un seul cas.

DEUXIÈME PARTIE

II - LES MYCOSES

MYCOSES

A - SUPERFICIELLES

1) DERMATOPHYTIES

2) CANDIDOSES

B - SOUS-CUTANEES

SPOROTRICHOSE

1) DERMATOPHYTIES

Les dermatophyties entrent dans le cadre des maladies professionnelles lorsqu'elles sont contractées, entre autre, par le personnel des animaleries et les laborantins, si ceux-ci sont en contact avec des animaux contaminés.

De nombreuses publications relatent les contaminations accidentelles de personnel en contact avec les animaux, dont LASAGNI, 1972, (78) fait la synthèse :

- en 1951, VILANOVA et CASANOVAS (79) publient quelques observations relatives à une petite épidémie familiale chez un éleveur de lapins par un dermatophyte : Trichophyton mentagrophytes.

- en 1958, DOLAN (80) découvre que Trichophyton mentagrophytes parasite 1 à 2% des souris blanches utilisées dans les laboratoires et environ 20% des rats. Dans trois cas, la lésion est transmise à des laborantins.

- en 1955, FUENTES et ABOULAFIA (81) isolent Trichophyton mentagrophytes chez 15 cobayes sur 113 qui sont porteurs sains.

- en 1955, KAPLAN (82) montre que Trichophyton mentagrophytes est la cause principale dans sa variété granularis des dermatophyties des animaux de laboratoire.

- en 1967, PINETTI (83), dans un important travail concernant les dermatophyties humaines d'origine animale, rapporte que les animaux élevés en animalerie peuvent être porteurs sains de dermatophytes pathogènes pour l'homme et que de telles infections ne sont pas rares chez les médecins, chercheurs et laborantins. De telles infections prennent la forme d'herpès circiné ou de folliculite.

- en 1968, DEGOS (84) rapporte cinq observations provenant du même laboratoire.

La première malade présente des lésions évoquant l'herpès circiné trichophytique ; il s'agit de lésions nummulaires à margination vésiculeuse, ébauchant une guérison centrale et s'étendant en tache d'huile. Ces éléments siègent au niveau des mains. La malade a un travail qui consiste à faire ingérer des médicaments en

expérimentation à des souris blanches.

La seconde malade qui a un travail identique, présente sur le dos de la main des lésions de folliculite torpides, entourées d'un halo violacé et saillant de périfolliculite.

La troisième malade qui manipule également des rats présente, comme la quatrième malade, des lésions à type de placards eczémato-lichéniens. Ces lésions évoqueraient une étiologie allergique si la notion d'exposition aux teignes n'était connue.

Enfin, l'enquête permet de dépister un cinquième malade qui ne présentait que de minimes lésions de folliculite.

L'examen direct et les cultures pratiquées chez ces cinq malades permettent d'identifier Trichophyton mentagrophytes. Les tests cutanés à la trichophytine standard sont fortement positifs.

Mais à l'examen des poils des souris, on ne trouve pas de parasite. La mise en culture, par contre, fait apparaître des colonies de Trichophyton mentagrophytes. De plus, l'examen des poils met en évidence de nombreuses lentes et des acariens. Ces ectoparasites ne sont pas pathogènes pour l'homme, mais expliquent, au niveau des animaux, l'extrême diffusion des dermatophytes. Les acariens servant de vecteurs contaminent ainsi tous les animaux de laboratoire.

Le rapport de cause à effet est facilement établi entre la manipulation des animaux et les lésions présentées par les laborantins. Ceux-ci étant inoculés par les éraillures produites par les griffes des animaux.

Il se pose pour la prévention un double problème :

1) Nécessité de s'approvisionner en animaux de laboratoire provenant d'élevages rigoureusement contrôlés. Malheureusement, les laboratoires font aussi appel à des élevages artisanaux où les animaux sont souvent parasités.

2) Afin d'éviter la diffusion de Trichophyton mentagrophytes, un dépistage (en vue d'éliminer lentes et acariens) devrait être envisagé. Mais, comme le fait remarquer DEGOS, ces ectoparasites sont résistants au D.D.T., lui-même toxique vis-à-vis des souris. L'auteur recom-

mande l'usage du benzoate de benzyle, seul recours, semble-t-il, et pour le personnel de laboratoire, un traitement préventif par un antifongique externe.

L'idéal serait le travail avec des gants, mais la manipulation des souris ne peut que difficilement se faire ainsi.

De nombreux laboratoires signalent (85,87,88,89;91,92,93), en effet, la possibilité de dermatophyties acquises au laboratoire, lors de la manipulation de souris, rats et cobayes, dues en majeure partie à Trichophyton mentagrophytes. PIKE a réuni actuellement 90 cas de dermatophyties professionnelles acquises en laboratoire.

Les dermatophyties sont dues à des champignons, dermatophytes ou champignons des teignes. Ces champignons comprennent de très nombreuses espèces appartenant à l'ordre des Ascomycètes et au sous-ordre des Gymnoascées. Le champignon le plus fréquemment rencontré au laboratoire et transmis par les animaux est, comme nous l'avons vu, Trichophyton mentagrophytes. Il se développe à la fois à l'intérieur et à l'extérieur du poil, il est endo-ectothrix.

La publication récente la plus importante est d'origine italienne LASAGNI (78) ; elle comporte quelque cinquante-cinq cas étudiés à la clinique Dermatologique de Milan entre le 1er janvier 1965 et le 31 décembre 1969. Tous les sujets étudiés avaient été contaminés en laboratoire à la suite de manutention d'animaux.

Les lésions observées étaient de trois ordres :

- 1 cas d'onychomycose
- 7 cas de sycosis de la barbe
- 47 cas d'herpès circiné

- Onychomycose : la lésion observée, siégeant au niveau du premier doigt de la main droite, réalisait un aspect typique d'ongle feuilleté, épaissi.
- Sycosis : les sept cas étaient tous localisés au niveau de la lèvre supérieure, juste sous la base du nez. Le processus morbide était d'évolution rapide avec l'apparition de pustules en quelques jours et infiltration importante de la région touchée.

- Les lésions sur peau glabre réunissaient la majorité des cas (47 sur 55). Elles atteignaient la superficie d'une seule phalange dans 12 cas, la totalité de la main, surtout la gauche, dans 9 cas ; 14 cas sur l'avant-bras gauche, le reste, de localisation diverse.

Dans 24 cas, les lésions étaient typiques (herpès circiné): pourtour concentrique, limites nettes avec progression excentrique et guérison centrale.

Les 23 autres cas réalisaient des atteintes différentes :

- forme vésiculo-papuleuse ou bulleuse, faite de peu d'éléments purulents sur un fond érythémateux.
- forme simulant l'herpès simplex avec des vésicules en grappe sur un fond oedématié.
- forme érythémato-oedémateuse
- forme érythémato-oedémateuse avec nodosités
- forme à type de follicullite.

Les cultures pratiquées montraient la présence de Trichophyton mentagrophytes, dans 53 cas ; de 2 cas de Trichophyton verrucosum. Les intradermo-réactions à la trichophytine étaient toutes intensément positives. Les champignons ont été retrouvés dans le pelage des souris, rats et cobayes.

Une autre publication THIERS (86) traitant de contaminations mycosiques du personnel hospitalier fait état de dermatophytes que nous n'avons pas encore rencontrés :

- trois laborantines infectées par Trichophyton megnini.
- 1 laborantine par Ctenomyces Radians.
  les lésions observées ne différaient pas de celles causées par Trichophyton mentagrophytes (herpès circiné).

THIERS conclut (86) :

"Dans l'ensemble, ces mycoses professionnelles, si elles ne présentent pas le caractère d'un danger social en raison de leur faible diffusibilité, n'en méritent pas moins d'être connues pour en permettre le dépistage et le diagnostic précoce. D'autre part, elles imposent la mise en oeuvre de mesures de prévention souvent fort sim-

ples mais parfaitement efficaces".

Les méthodes de prévention que l'on peut donc proposer sont les suivantes :

- le laboratoire doit éviter au maximum de s'approvisionner en animaux dans des élevages artisanaux non ou mal contrôlés.

- de nombreux auteurs suggèrent de ne manipuler les animaux qu'avec des gants à manchettes, ce qui a l'avantage, en outre, de protéger contre les morsures ou griffures de ces animaux.

- une hygiène des mains et des avant-bras doit être suivie, application par exemple de fongicides de contact.

2) CANDIDOSES

Les candidoses sont des mycoses fréquentes provoquées par des levures du genre Candida.

L'agent pathogène

Les candidas se présentent soit sous forme de petites cellules ovales de 2 à 4 microns, soit sous l'aspect de filaments constitués d'éléments plus ou moins allongés de 3 à 5 microns de large. L'une et l'autre de ces formes de candida présentent des bourgeons caractéristiques ou blastospores. A l'extrémité des filaments mycéliens peuvent se constituer des cellules arrondies à paroi épaisse, de 7 à 15 microns : les chlamydospores.

Il existe plusieurs espèces à l'intérieur du genre Candida. Seules certaines sont pathogènes pour l'homme :

- Candida Albicans, de loin la plus fréquente.
- Candida Tropicalis
- Candida Pseudo-tropicalis
- Candida Krusei
- Candida Para-Krusei

Les Candidas sont essentiellement des parasites humains ou animaux chez lesquels ils vivent à l'état saprophyte. Candida Albicans, le plus pathogène pour l'homme, vit presque exclusivement sur ce dernier.

La cavité buccale est le gîte habituel du champignon, 40 à 50% des individus normaux y hébergent Candida Albicans. Candida, parasite muqueux, n'est, à l'inverse, qu'exceptionnellement observé au niveau de la peau chez les porteurs sains.

L'infection peut être transmise, mais le plus souvent résulte d'une contamination à partir de la flore saprophyte.

Toutefois des conditions particulières de terrain peuvent favoriser l'éclosion d'une candidose : soit atteinte de l'état gé-

néral, soit, sur le plan local, irritation par frottement, etc... ou irritation par agents chimiques.

Dans ces cas on peut observer les tableaux cliniques suivants :

- manifestations cutanées : intertrigo au niveau des mains.
- onyxis et péri-onyxis. L'infection débute par une inflammation péri-unguéale ; l'ongle n'est atteint que secondairement. Le bourrelet péri-unguéal devient rouge, oedématié et laisse sourdre de temps en temps, à la racine de l'ongle, une gouttelette de pus.
- manifestations muqueuses : perlèche.

Les autres manifestations cliniques des candidoses ne se voient pas dans les cas d'acquisition en laboratoire, par des individus normaux. Encore est-il difficile de rattacher à une origine professionnelle une affection dont l'agent pathogène est saprophyte de plus de la moitié des individus.

L'affection est bénigne, à moins que l'état général ne soit profondément atteint, et dans la plupart des cas n'est pas même signalée. PIKE dénombre 2 cas de Candidoses acquises en laboratoire, aucun n'ayant été publié.

SPOROTRICHOSE

La Sporotrichose est une mycose chronique, bénigne le plus souvent, atteignant la peau et le tissu sous-cutané, pouvant rester localisée durant des mois, mais susceptible de se généraliser, atteignant alors les os, les articulations, les poumons, le système nerveux central.

La Sporotrichose humaine est due à Sporotrix Schenkii.

Très fréquente en France au début du vingtième siècle, elle est devenue actuellement beaucoup plus rare.

Agent pathogène : Sporotrix Schenkii.

C'est un champignon di-morphique :

1) in-vivo : les cellules fongiques,décelables dans des coupes colorées d'une lésion spontanée, sont rares, sauf cas exceptionnels. Elles peuvent se présenter :

- sous la forme levure bourgeonnante (en navette, en carotte, en cigare), cellules Gram +, non homogènes, P.A.S. ++, de 2 à 3 microns.

- sous la forme de corps astéroïdes qui sont des cellules sphériques à paroi épaisse, entourées d'une frange périphérique ou de masses éosinophiles, d'un diamètre de 10 à 20 microns et parfois davantage.

2)à l'état saprophytique : sur milieu de Sabouraud, les colonies sont souvent plissées. Elles ont une consistance membraneuse, une surface glâbre et légèrement duveteuse. La pigmentation varie du blanc au noir suivant les souches.

Les colonies sont constituées de fins filaments (1,2 à 1,5 microns) cloisonnés, hyalins, souvent agrégés en faisceaux. Les spores sont réunies aux filaments par un fin stérigmate. Elles peuvent être insérées soit directement sur le filament végétatif, soit en

bouquet, au sommet d'un conidiophore dressé et elles apparaissent alors successivement. Les spores sont de deux types : conidies hyalines, globuleuses à cylindriforme, denticulées, lisses, mesurant de 1,5 micron sur 3 à 6 microns qui existent constamment ; des spores en toupies ou spores triangulaires pigmentées de brun ou de noir, à paroi épaisse, sphérique, coniques ou cordiformes dont la présence est inconstante. Une forme levure, comparable à la forme observée in-vivo, peut être obtenue à 37° sur des milieux ou dans des conditions particulières. Dans ce cas, les levures bourgeonnantes mesurent 2,5 à 4 microns sur 3,5 à 8 microns.

PIKE, aux Etats-Unis, dénombre 10 cas de Sporotrichose acquise en laboratoire.

Monsieur le Professeur MARIAT (Laboratoire de Mycologie de l'Institut Pasteur à Paris) a bien voulu nous communiquer deux cas survenus dans son laboratoire.

Le premier exemple n'est pas un accident de laboratoire. L'éventualité d'une contamination professionnelle a cependant été envisagée ; cet exemple montre la difficulté et le risque de rattacher à une origine professionnelle une mycose telle que la sporotrichose.

Il s'agit d'une technicienne du laboratoire de mycologie âgée de 24 ans. Fin décembre 1973, elle présente une tuméfaction du tiers inférieur du bras droit qui s'abcède en une dizaine de jours. Des prélèvements de pus sont effectués en vue d'une culture. Cette dernière est négative. Un traitement à la néomycine est mis en route, il sera sans effet. On envisage alors l'éventualité d'une mycose. Des cultures pratiquées ultérieurement révèlent la présence de Sporotrix Schenkii.

Evoquant la possibilité d'un accident de laboratoire, mais compte-tenu que cette technicienne ne manipulait pas le Sporotrix, des prélèvements sont effectués un peu partout dans la pièce où elle travaille (paillasse, bureau...) Toutes les cultures sont négatives. Désirant retrouver l'origine de cette mycose, des prélèvements sont effectués à son domicile et tout particulièrement au niveau d'une plante (Bromoliacea). Les cultures pratiquées à par-

tir des prélèvements de la plante sont toutes positives.

Un traitement à l'iodure de potassium a été mis en route et a guéri la malade. (Cette observation a été citée dans une publication (94).

Une deuxième contamination accidentelle - acquise au laboratoire cette fois - a eu lieu dans le laboratoire de mycologie de l'Institut Pasteur : il s'agit d'une étudiante qui en vue de préparer une thèse de sciences a été amenée à manipuler des cultures de Sporotrix Schenkii, sous forme levure. Elle a développé une sporotrichose cutanée à la suite de ces manipulations. Bien qu'il n'ait pas été possible de retrouver la trace d'un accident inoculant, une contamination par voie cutanée est probable.

HARREL (95), aux Etats-Unis, signale, sans donner de détails, un cas de sporotrichose cutanée acquise dans son laboratoire à l'Université de Michigan.

La manipulation de Sporotrix Schenkii en laboratoire doit être prudente. Le champignon est dangereux sous ses deux formes, saprophyte ou levure. Le mode de contamination est habituellement cutané ; bien souvent, d'ailleurs, il n'y a pas d'accident à proprement parler, une simple excoriation cutanée suffit ; c'est dire l'importance de ne pas négliger la moindre plaie et,si elle existe, le port de gants est indispensable.

Si la sporotrichose est une maladie le plus souvent bénigne, il faut garder à l'esprit qu'elle peut se généraliser et devenir alors une maladie redoutable.

Enfin, l'existence de Sporotrichose, en France, peut être un facteur d'erreur, soit parce que l'on peut attribuer à une origine professionnelle une maladie acquise dans la nature, soit que la maladie professionnelle ne soit pas reconnue comme telle et partant non indemnisée.

C - MYCOSES PROFONDES

1) HISTOPLASMOSE

2) COCCIDIOIDOMYCOSES

3) BLASTOMYCOSE

1) HISTOPLASMOSE

L'histoplasmose est une mycose profonde, dont on connait aujourd'hui deux formes :

- l'histoplasmose américaine, décrite en 1906 par DARLING, dans la zone du canal de Panama.

- l'histoplasmose africaine, de découverte récente (1945).

Agent pathogène

C'est un champignon du genre Histoplasma, il est dimorphique :

- en culture : les colonies se présentent sous forme de petites taches cotonneuses qui prennent une teinte rouge-brun,sur les milieux,au sang.

Les filaments myceliens présentent des chlamydospores intercalaires et latérales ainsi que des formations sphériques de 20 microns de diamètre, portés sur des pédicules situés latéralement sur le mycélium.

- in vivo : il prend une forme levure.

Histoplasma capsulatum est responsable de l'histoplasmose américaine ou histoplasmose à petite forme (levures de 1 à 3 microns).

Histoplasma duboisii est l'agent de l'histoplasmose africaine, à grandes formes (levures de 8 à 15 microns).

Contaminations accidentelles

FURCOLOW (96), en 1952, publie une étude qu'il a réalisée dans son laboratoire concernant la fréquence des histoplasmoses accidentelles, ainsi que leurs caractéristiques cliniques et radiologiques.

Un total de 56 personnes ont été employées au laboratoire de Mycologie du Public Health Service à Kansas City en 6 ans et

demi. A son engagement, chaque employé est examiné : intra-dermo-réaction à la tuberculine, test cutané à l'histoplasmine et radiographie pulmonaire. Les employés dont les tests cutanés étaient primitivement négatifs ont été re-testés à intervalles réguliers. Tout le personnel, en outre, quels que soient les résultats des tests cutanés, ont subi des radiographies pulmonaires tous les trois à six mois.

Sur le total de 56 personnes, 30 avaient des réactions cutanées à l'histoplasmine positives, au premier test. Les autres (26 cas) étaient négatives,au premier test. Parmi ces personnes, 4 eurent un seul test, les neuf autres demeurèrent négatifs pendant, respectivement, 3,3 ,8,16,28 mois. Les 17 employés restants devinrent positifs après une exposition moyenne de 4,2 mois.

Le taux de conversion calculé en mois-employé était de 13,23%. Mais il fallait tenir compte du fait que le laboratoire était situé en zone d'endémie. Une population témoin (groupe d'écoliers) a donc été étudiée parallèlement. En conclusion, le risque d'infection a été trouvé 26 fois supérieur parmi le personnel de laboratoire par rapport au groupe témoin.

Le travail avec Histoplasma capsulatum expose donc le laborantin. Mais le virage des tests cutanés ne signifie pas qu'il y ait maladie.

Parmi tous les employés, 7 seulement présentèrent des symptômes,à type de malaise mal défini, de syndromes grippaux. Ces symptômes apparurent en même temps que le virage des tests cutanés à l'histoplasmine. Ces maladies durèrent en moyenne de 3 à 10 jours, confinant le malade au lit avec toux, fièvre et amaigrissement. Dans le cas le plus grave, le malade garda la chambre pendant 9 semaines. Cette observation est plus détaillée.

La maladie débuta un mois après le début du travail sur Histoplasma Capsulatum. Elle s'installa progressivement : avec malaise, céphalées, suivis de toux et de douleurs thoraciques. On notait une fièvre à 40°. Après plusieurs jours, la douleur thoracique disparut, laissant persister les autres symptômes. Les radiographies pulmonaires ne montrèrent aucun signe particulier pendant la maladie, mais un examen radiologique pratiqué trois mois après la guérison clinique révéla une condensation pulmonaire

dans les troisième et quatrième espaces intercostaux droits.

Les autres employés malades présentèrent des anomalies radiologiques à type de pneumonie, nodules, adénopathies hilaires.

Il n'a pas été possible, dans aucun cas, de mettre en évidence, par culture ou inoculation à l'animal, Histoplasma Capsulatum. Le diagnostic a été posé, uniquement, sur le virage des tests cutanés.

Tous les malades ont guéri spontanément.

Des auteurs publièrent, par la suite, des cas de contamination accidentelle :

- NILSEN, en 1953 (97).
- DICKIE, en 1955 (98), relate la contamination de 18 étudiants lors de la manipulation de souches d'histoplasma capsulatum.
- HARTUNG, en 1962 (99), publia le premier cas (et jusqu'à présent unique) d'Histoplasmose mortelle acquise en laboratoire.

Il s'agit d'un mycologue qui était chargé d'examiner en laboratoire des prélèvements de sols de poulailler et qui avait été infecté par Histoplasma Capsulatum. L'examen anatomo-pathologique des poumons, après le décès survenu par thrombose des artères pulmonaires suivie d'insuffisance cardiaque, a mis en évidence des modifications tissulaires caractéristiques avec de nombreux foyers primaires (granulomes de l'Histoplasmose) au voisinage direct des artères pulmonaires.

La dernière publication a été faite par CHICK en 1972 (100).

Ayant admis à l'Hopital de West Virginia University un malade atteint d'histoplasmose, des investigations épidémiologiques ont été entreprises. Des équipes se sont rendues sur le terrain (endroits où avait travaillé le malade) afin de réaliser des prélèvements.

Deux des investigateurs présentèrent des symptômes.

Le premier présenta, dix jours après l'enquête, des symptômes aigus : frissons, fièvre, malaise important. Une radiographie

pulmonaire révéla de nombreux infiltrats non homogènes dans les deux champs. Les tests cutanés, auparavant négatifs, se positivèrent. La maladie persista durant une semaine, mais la guérison totale ne fut obtenue qu'après deux semaines et demie.

Le deuxième présenta les mêmes symptômes 14 jours après l'enquête sur le terrain. La maladie dura une semaine.

Les souches d'Histoplasma Capsulatum recueillies sur le terrain furent ensuite étudiées au laboratoire durant plusieurs mois. Pendant ce temps, 3 employés positivèrent leurs test cutanés, un seul présenta des symptômes : fièvre, toux, durant trois semaines.

Cette observation montre plusieurs modes de contaminations différents :

- contamination par voie aérienne lors de l'enquête épidémiologique sur le terrain.
- contamination par voie aérienne lors de la manipulation de cultures.

Dans leur grande majorité, les Histoplasmoses acquises en laboratoire ont été bénignes. Toutefois un cas a été mortel. C'est dire que la manipulation de ce champignon ne doit pas être considérée comme un geste banal, même par les laborantins qui présentent des réactions cutanées positives à l'histoplasmine. Le travail sous hotte devrait être systématique.

2) COCCIDIOIDOMYCOSE

La coccidioïdomycose ou Maladie de Posadas et Rixford est une mycose due à Coccidioïdes immitis. C'est le champignon le plus dangereux à manipuler au laboratoire et c'est celui qui a causé le plus grand nombre de contaminations accidentelles.

PIKE, aux Etats-Unis, en dénombre 85 cas dont 2 mortels, tout en signalant que le nombre de coccidioïdomycoses inapparentes est très élevé. L'infection n'étant connue que par la positivité des tests cutanés systématiques chez les personnes contactées.

Les cultures de coccidioïdes immitis se développent facilement dans presque tous les milieux solides, après une incubation de 2 à 10 jours. Les colonies sont blanchâtres, rappelant des flocons de coton. Dans les colonies vieillies qui ont pris une coloration d'un blanc cendré par la présence des hyphes aériennes, il y a des chlamydospores isolées ou en chaînes. Ce sont des corps sphériques semblables à ceux que l'on trouve dans les tissus.

On peut en extraire une substance : la coccidioïdine.

Dans le milieu de Sabouraud ou Glycose-agar, à la température de 25°, le parasite se développe sous la forme d'une colonie pâteuse, humide.

Toutefois l'organisme développe rapidement une grande quantité d'hyphes aériennes qui donnent à la culture un aspect blanchâtre devenant plus tard grisâtre.

Microscopiquement, ces cultures montrent des hyphes cloisonnées qui donnent naissance à d'innombrables arthrospores rectangulaires ou sphériques, voire ellipsoïdes, à parois épaisses, de 3 à 4 microns.

HISTORIQUE

La connaissance de l'infection humaine due à Coccidioïdes immitis remonte à la fin du XIXème siècle, époque à laquelle fut décrite la forme granulomateuse souvent mortelle. C'était la seule forme connue jusqu'à ce que GIFFORD, 1935, et DICKSON,1937 (101), fassent le rapprochement suivant : les malades présentant la forme

déjà connue, étaient de même origine que ceux atteints de cette maladie endémique connue sous le nom de fièvre de San Joaquim. Cette affection avait pour manifestations cliniques :

- une atteinte sévère de l'état général
- fièvre
- érythème noueux.

Grâce aux tests cutanés et aux cultures de crachats, on s'aperçut qu'il s'agissait de la forme pulmonaire primitive due à Coccidioïdes immitis. Cette affection conférait l'immunité et on n'observait que rarement de dissémination.

Les connaissances de cette maladie se précisèrent durant la deuxième guerre mondiale ; à cette époque des terrains situés en zone d'endémie furent choisis comme terrains de manoeuvres militaires. Les tests cutanés systématiques pratiqués par LEE (1944) et SMITH (1946) ont révélé que les infections infra-cliniques étaient quatre fois plus fréquentes que les maladies à expression clinique. Le pronostic a été également précisé : il est bon, en général, puisqu'on n'observe de dissémination que pour 1 cas sur 380 chez les sujets de race blanche. Mais la maladie semble atteindre davantage les sujets de race noire puisqu'on observe chez eux 1 cas de dissémination sur 30. Le champignon retrouvé dans l'organisme se présente sous la forme d'une sphérule dans laquelle sont produites des endospores. Ces endospores éliminées dans le milieu extérieur, il se développe un mycelium. C'est la forme observée dans la nature et dans les cultures.

De très nombreuses publications relatent des infections acquises au laboratoire.

- DICKSON et GIFFORD, 1938,(102),rapportent un cas qui attire l'attention de DICKSON sur la possibilité d'une atteinte pulmonaire : il s'agit d'un laborantin qui s'est infecté en soulevant le couvercle d'une boîte de Pétri contenant une culture vieillie de Coccidioïdes immitis et qui a inhalé des spores.

- TOMLINSON et BANCROFT, 1928, (103,104,105,106) relatent un cas de coccidioïdomycose granulomateuse.

- BUSH, 1943, (107), rapporte le cas d'un laborantin qui s'est infecté en manipulant des cultures.

- SMITH, 1942, (108) rapporte que parmi le personnel de son laboratoire, 21 présentèrent des tests cutanés positifs à la coccidioïdine, alors qu'ils ne vivaient pas en zone d'endémie. 12 furent détectés dès le premier test, les 9 suivants le furent peu après dont 5 firent des infections inapparentes.

- WILLET et WEISS, 1945, (109) mentionnent qu'un de leur technicien positiva son test cutané sans aucune manifestation clinique.

- Aux Etats-Unis, le danger qui résulte de la manipulation de Coccidioïdes immitis a été reconnu très tôt ; GOLDSTEIN et MAC DONNALD, 1944, (110) ont cessé de cultiver le champignon sur le milieu de Sabouraud, et dès 1946, KENNEY(111) met au point un cabinet protecteur dans lequel les cultures peuvent être manipulées avec plus de sécurité.

- NABARRO, 1948, (111) rapporte un cas de Coccidioïdomycose acquise en laboratoire en Angleterre.

Il s'agit d'une jeune femme dont le travail consistait à préparer des extraits de cultures afin d'en extraire la Coccidioïdine. Bien que portant un masque de gaze, elle s'infecta et présenta un syndrôme respiratoire fébrile étiqueté tuberculose. Mais l'examen des crachats, l'inoculation au cobaye et les tests cutanés révélèrent une atteinte par Coccidioïdes immitis. Le temps d'incubation supposé est de 7 jours. La malade fut traitée par le seul repos au lit.

- SMITH, 1948, (113) relate une épidémie survenue dans son laboratoire :

. 4 laborantins qui travaillaient dans la pièce où était cultivé le champignon présentèrent des tests cutanés positifs.

. des 5 laborantins travaillant au même étage, mais dans une pièce éloignée, 2 eurent des tests négatifs, 1,une réaction sévère et l'autre développa une infection pulmonaire qui se généralisa rapidement entraînant la mort du sujet. Il est à signaler que ces 5 employés étaient de race noire.

- LOONEY et STEIN, en 1950, (11) ; TRIMBLE et DOUCETTE, en 1956, (114) ; IZZO (115).

Nous rapporterons avec plus de détail l'étude réalisée par JOHNSON (116), 1964, dans son laboratoire. Cette étude relate les observations faites dans un laboratoire américain sur une durée de 18 ans.

210 infections furent répertoriées, dont 6 cas avec manifestations cliniques et parmi ces cas, 3 de coccidioïdomycose cutanée primitive.

L'introduction de Coccidioïdes immitis dans ce laboratoire de Maryland remonte à 1944. Au début, aucune précaution rigoureuse ne fut prise. Le personnel fut seulement suivi par la réalisation périodique de tests cutanés à la coccidioïdine.

En 18 ans (1944 à 1962) 2013 employés furent suivis en raison de leur exposition à Coccidioïdes immitis ; pour certains, cependant, cette exposition était minime.

Des 2 013 employés, 118 présentèrent un test cutané positif dès leur entrée au laboratoire. Ils ne furent pas retestés par la suite. 895 négatifs initialement, 210 se positivèrent, soit 10,4% ; la plupart d'ailleurs ne présentèrent aucune manifestation clinique.

Finalement, 6 cas de coccidioïdomycose, cliniquement évidente, se manifestèrent dont 5 cas survenant chez des sujets à tests cutanés négatifs et 1 à test cutané positif.

TESTS CUTANES DE 1944 A 1962

EMPLOYES TESTES A LA COCCIDIOIDINE	2 013	
AU TEST INITIAL : NEGATIF	1 895	
" " " : POSITIF	118	
VIRAGE DU TEST CUTANE	210	(10,4%)
CAS PROUVES	5	(2,3%)
COMPLETEMENT ASYMPTOMATIQUES	76	(36,1%)
ATTEINTE RESPIRATOIRE SUPERIEURE	50	(23,8%)
DERMATITE	21	(10,0%)
SYNDROME GRIPPAL	40	(19,0%)
PNEUMONIE INEXPLIQUEE	18	(8,5%)

Les symptômes cliniques sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU DES SYMPTOMES CLINIQUES

CAS	TYPE	MODE DE CONTAMINATION	MANIFESTATIONS CLINIQUES	FIEVRE
N° 1 29 ans race blanche homme	CUTANE	par piqûre	ulcération d'un doigt adénopathie évolution chronique sur 4 ans	-
N° 2 22 ans race blanche homme	CUTANE	écorchure du poignet avec fil métallique souillé	érythème du dos du poignet ulcération	40°
N° 3 32 ans race blanche homme	CUTANE avec OSTEO-MYELITE	injection accidentelle au niveau du pouce	tuméfaction avec rougeur et douleur sueurs nocturnes	40°
N° 4 33 ans race blanche homme	PULMO-NAIRE	? travail dans le laboratoire	douleurs thoraciques fièvre, frissons toux	40°
N° 5 32 ans race blanche homme	PULMO-NAIRE	accident avec arthrospore culture desséchée	fatigue, amaigrisse-ment toux	40°
N° 6 20 ans race blanche homme	PULMO-NAIRE	? travail dans le laboratoire	douleur thoracique subite toux	40°

Les trois premiers cas sont intéressants par le fait qu'ils représentent des cas de coccidioïdomycoses cutanées primitives certains, localisation qui n'a été que peu rapportée. Le mode de contamination y est également connu avec certitude.

TABLEAU RESUMANT LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

CAS n°	FORMULE LEUCOCYTAIRE	RADIO	POSITIVATION du TEST CUTANE	SEROLOGIE		CULTURES POSITIVES
				précipitine	fixation c'	
1	9 050 dont 9% éosinophiles	—	OUI	—	—	pus
2	11 900	—	OUI	+	—	pus
3	7 800 à 13 000 dont 29 % éosinophiles	+ ostéomyélite	positif avant la maladie	+	—	pus
4	14 000 dont 7 % éosinophiles	infiltrat de la base droite	OUI	?	+	crachats
5	9 250 dont 5 % eosinophiles	densité péri-hilaire adénopathie ?	OUI	+	—	—
6	10 000 dont 2 % éosinophiles	densité hilaire douteuse	OUI	—	—	crachats

Il ne fait aucun doute que la coccidioïdomycose puisse entrer dans le cadre des maladies professionnelles, tant le risque est grand. La transmissibilité est si grande que 13 employés s'infestèrent alors même qu'ils travaillaient deux étages au-dessus du laboratoire où les cultures étaient pratiquées. Il en va de même pour les visiteurs qui, bien que ne séjournant que peu de temps dans les pièces susceptibles d'être infectées, s'exposent à un risque certain.

Une étude réalisée en 1962 par KRUSE (117), aux Etats-Unis, montre la facilité avec laquelle des aérosols de Coccidioïdes immitis sont formés.

Lorsqu'un laboratoire de mycologie reçoit un prélèvement à étudier, un certain nombre de gestes sont effectués : inoculation de boîte de Pétri pour culture, préparation de lames, repiquage...

Ce qui expose le plus le laborantin est l'utilisation de boîte de Pétri. Ouvrir et fermer une boîte de Pétri contenant une culture de Coccidioïdes immitis libère environ 10 fois plus d'arthrospores que d'ouvrir ou de fermer un tube contenant une même culture. L'utilisation d'un fil métallique pour ensemencer une boîte de Pétri libère deux fois plus d'arthrospores que pour ensemencer un tube. D'ailleurs les tubes fermés par un bouchon métallique vissable sont plus dangereux à utiliser que ceux fermés avec un bouchon de coton, à cause des secousses entraînées par le vissage.

Le diamètre des fils métalliques pour ensemencement est également cause d'aérosols, surtout s'il est faible.

Une méthode plus sûre est proposée : HUPPERT (118)

- utilisation de tube et non de boîte de Pétri pour les cultures.
- fermeture avec un capuchon de caoutchouc.
- utilisation d'une seringue hypodermique dont l'aiguille perce le capuchon de caoutchouc pour effectuer les prélèvements.
- mettre un coton imbibé d'alcool à l'endroit où l'aiguille perce le capuchon pour éviter toute souillure de l'extérieur.
- à noter que même lors de l'inoculation d'animaux, ou lors

de pratique d'autopsie, il y a risque de formation d'aérosols.

- la manipulation doit se faire sous hotte aspirante ; même le port d'un masque de gaze est illusoire - GUYTON (119).

Il existe également des enceintes de plastique transportables pour l'utilisation sur le terrain - PHILLIPS (120).

KEENEY (111) a par ailleurs mis au point un cabinet pour une plus sûre manipulation des cultures.

3) BLASTOMYCOSE NORD-AMERICAINE

La Blastomycose nord-américaine est une mycose rare due à Blastomyces dermatitidis. Elle fut individualisée et décrite par GILCHRIST, en 1896, aux Etats-Unis.

L'agent pathogène

Blastomyces dermatitidis est un champignon dimorphique :

- in vivo et en culture à 37°, sur milieux riches en protéines, il prend la forme levure : cellules de 15 microns à parois épaisses présentant un bourgeon unique, séparé de la cellule-mère par un large septum.
- en culture à 25° il prend une forme mycélienne (état saprophytique). C'est un champignon qui possède une forme imparfaite de reproduction (L. BRUMPT) sous la forme de conidies, spores caduques sphériques ou ovoïdes de 3 à 5 microns, sessiles ou portées sur de courts conidiophores.

FORME PARASITAIRE	in vivo culture à 37°	Reproduction BLASTOSPORES
FORME SAPROPHYTIQUE	dans la nature culture à 25°	CONIDIES

Manifestations cliniques

On admet classiquement qu'il existe deux grandes formes de la maladie :

- une forme disséminée
- une forme cutanée primitive

Dans la forme cutanée on observe un processus granulomateux, progressif, durant des années, sans affecter outre mesure le malade.

Dans la forme disséminée, la porte d'entrée est généralement pulmonaire avec généralisation ultérieure et mort du sujet. Cette manière de considérer la maladie est remise en question à la suite des accidents de laboratoire. En effet, les formes cutanées primitives diffèrent par leur symptômatologie de celles décrites classiquement.

OBSERVATIONS

Le premier cas de contamination accidentelle est rapporté par EVANS (121) en 1903.

Le malade n'est autre que l'auteur lui-même. Il s'est infecté en se piquant le doigt au cours d'une autopsie d'un sujet mort de blastomycose. La blessure a disparu, mais une semaine après est apparue une pustule. En un mois, cette lésion avait atteint un diamètre de 1,5 cm. On pouvait observer de même une lymphangite, présentant le long de son trajet des nodules en chapelet (rappelant la sporotrichose) ainsi qu'une volumineuse adénopathie axillaire. Le traitement a été chirurgical.

Le mode de contamination montre que le malade s'est infecté avec la forme levure du champignon (piqûre au cours d'autopsie).

En 1927, WILSON rapporte son observation (122), également décrite par SCHWARTZ.

WILSON travaillant en permanence sur ce champignon note l'apparition d'un abcès au niveau de son poignet gauche. L'abcès est incisé. Quinze jours plus tard, il note au niveau de son creux axillaire gauche la présence d'une volumineuse adénopathie. Apparait

également une traînée de lymphangite dont le point de départ était la cicatrice d'incision de l'abcès, avec sur son trajet des nodules. Le traitement a été également chirurgical.

Blastomyces dermatitidis est mis en évidence par culture et inoculation à la souris. La forme qui a contaminé le malade n'a pas été précisée.

La troisième observation (123) concerne un médecin qui se blesse le doigt avec un scalpel au cours d'une autopsie d'un sujet mort de Blastomycose généralisée. On notait l'apparition des mêmes signes cliniques que précédemment.

La quatrième observation (123) concerne un employé de l'amphithéâtre de l'hôpital de LOS ANGELES qui se pique le doigt au cours de l'autopsie d'un malade mort de blastomycose généralisée. La blessure guérit, mais apparaît au même endroit, une semaine plus tard, une papule rougeâtre qui est excisée. Des adénopathies épitrochléennes et axillaires qui apparaissent peu après sont réséquées. L'étude anatomopathologique mit en évidence des cellules géantes contenant Blastomyces dermatitidis.

Ces deux dernières observations ont été citées par SCHWARTZ et BAUM.

La cinquième observation rapportée par HARREL (124), en 1959, concerne un étudiant en bactériologie qui s'inocule le doigt en ramassant des tubes brisés contenant des cultures de Blastomyces dermatitidis à 37° (donc la forme levure du champignon).

Quinze jours après apparaît une réaction indurée et inflammatoire qui est excisée immédiatement.

La sixième observation est rapportée par DENTON, en 1967, (125).

Ce cas illustre pour la première fois une infection pulmonaire par la forme saprophytique du champignon.

Il s'agit d'une employée de laboratoire qui au cours de son travail a inhalé des conidies de Blastomyces dermatitidis, alors qu'elle ôtait le couvercle de boîtes de Pétri contenant des cultures de Blastomyces dermatitidis (cultures effectuées à la température du laboratoire, donc sous forme saprophytique).

Cinquante deux jours après cet épisode, apparaît une tumeur au niveau du genou droit. Des radiographies pratiquées montrent une lésion ostéolytique de la tête du péroné. Une fistule cutanée s'installe. Le traitement est chirurgical (résection de la tête du péroné) associé à un traitement médical (amphotéricine B).

Il n'y a jamais eu d'autres signes cliniques, en particulier pulmonaires. Les radiographies pulmonaires n'ont montré qu'un léger épaississement pleural au niveau de l'apex gauche, mais pas de lésions typiques de Blastomycose. L'épisode pulmonaire a donc été infra-clinique.

La septième observation date de 1970, rapportée par BAUM (126).

Il s'agit d'un technicien de laboratoire de 36 ans, de race noire qui au cours de sa formation (du 11 juillet au 16 août) a manipulé des cultures de B. Dermatitidis. L'auteur ne précise pas si ces cultures étaient effectuées à la température du laboratoire. Il est toutefois précisé que ces manipulations ne se sont pas faites sous hottes.

Le 12 septembre 1968, le technicien présente, pendant trois jours consécutifs, des accès de fièvre accompagnés de toux productive, de frissons et d'une atteinte de l'état général. Ces symptômes disparaissent. Seule persiste l'atteinte de l'état général avec asthénie, anorexie. Dix jours après la disparition des symptômes, le malade ressent une douleur rétrosternale qui persiste durant quatre jours, douleur que le malade attribue aux efforts fournis pendant la période où il toussait beaucoup.

L'examen physique pratiqué mi-septembre est normal. Toutefois une radiographie thoracique montre la présence d'une adénopathie hilaire droite, adénopathie d'apparition récente puisqu'elle n'était pas visible sur les radiographies pratiquées peu de temps auparavant. Des cultures de crachats montrent la présence de B. Dermatitidis. Les réactions immunologiques sont négatives.

Le malade est alors traité par l'amphotéricine B.

Il s'agit donc ici d'une blastomycose pulmonaire primitive. Le malade s'est contaminé par voie aérienne. Cette observation montre l'importance,du point de vue prophylactique, du travail sous hotte.

RESUME DES OBSERVATIONS

	NOMBRE de CAS	MODE de CONTAMINATION	FORME CLINIQUE
FORME PARASITAIRE (levure)	1 1 1 1 1	VOIE CUTANEE	CUTANEE aspect d'un chancre avec lymphangite et adénopathies satellites
FORME NON PRECISEE	1 ⟶ 1 ⟶	VOIE CUTANEE VOIE AERIENNE	CUTANEE PULMONAIRE
FORME SAPROPHYTIQUE	1	VOIE AERIENNE	disséminée syndrôme pulmonaire inapparent lésions osseuses ostéolytiques fistule cutanée

Il est à noter que les formes cutanées observées diffèrent de la forme cutanée primitive classiquement décrite, à savoir une lésion cutanée surélevée, verruqueuse, s'étendant progressivement, aux bords bien limités et cicatrisant en son milieu, sans adénopathie ni lymphangite.

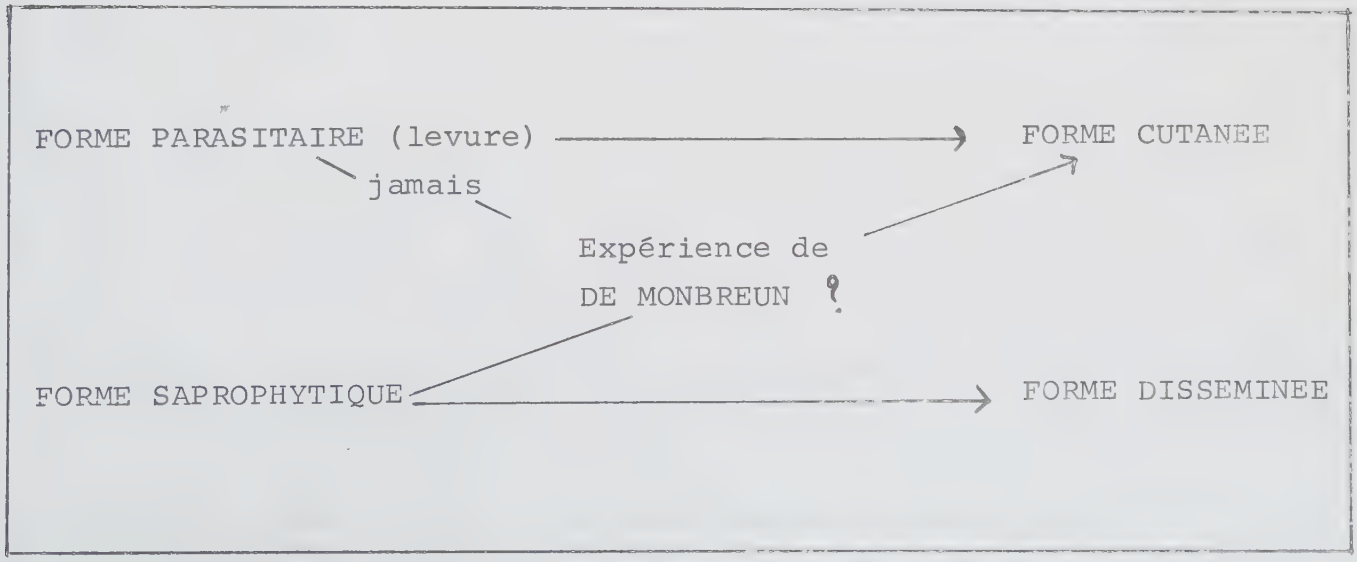
Dans les contaminations accidentelles, on observe un chancre qui, à quelques différences près, ressemble à celui de la tuberculose, syphilis, de l'espundia (leishmaniose américaine), de la sporotrichose, de la coccidioïdomycose.

SCHWARTZ et BAUM font remarquer que les formes cutanées classiques ne sont autres que des localisations cutanées secondaires à une forme disséminée dont l'expression pulmonaire est passée inaperçue.

De plus, aucune forme cutanée primitive ne s'est généralisée.

Dans les observations rapportées, les formes cutanées ont été contractées avec la forme parasitaire (levure) du champignon (si l'on exclut le cas où la forme n'est pas précisée).

La question est de savoir si une forme cutanée peut résulter de l'inoculation de la forme saprophytique. La seule démonstration expérimentale est apportée sur des singes par DE MONBREUN (127). Ceux-ci sont infestés par voie sous-cutanée et présentent à la suite de la piqûre de larges lésions verruqueuses. L'état général des animaux est toutefois conservé.



Aux Etats-Unis, PIKE a réuni actuellement 10 cas de Blastomycose dont 2 mortels.

Ces observations soulignent le danger de la manipulation de Blastomyces dermatitidis, que celui-ci se présente sous la forme parasitaire ou saprophytique. Les cultures de ce champignon sont dangereuses, il convient donc de prendre toutes les précautions afin d'éviter au personnel, y compris le personnel de ménage, de le manipuler sans précaution.

DEUXIÈME PARTIE

III - LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

C'est essentiellement la manipulation d'ascaris qui est responsable de la majorité des phénomènes allergiques au laboratoire de parasitologie.

E. BRUMPT, dans son Précis de Parasitologie, en signale déjà l'existence :

> "Le liquide viscéral des ascaridés est irritant pour les muqueuses nasales et oculaires et peut déterminer de l'urticaire, des oedèmes et de l'asthme. (Cobbold, A. Railliet R. Blanchard, etc...)".

SPRENT, dès 1949,(128,129,130) publie une étude sur les actions toxiques et allergiques produites par les tissus et le liquide coelomique des ascaris.

Pour BARRY et GIRGES (131), les réactions d'hypersensitivité observées lors de la migration larvaire ou chez les laborantins exposés à des extraits d'Ascaris adulte (asthme, urticaire...) indiquent l'existence d'une exposition ancienne à l'ascaris.

Les extraits d'ascaris sont fortement allergisantset une sensibilisation à ces extraits peut être réalisée chez 90 à 100 % des sujets négatifs, par des injections sous-cutanées répétées. L'anticorps responsable de la réaction cutanée d'hypersensibilité immédiate est "l'atopic reagin" (Ig E) et la présence de cet anticorps peut être mise en évidence par la réaction de PRAUSNITZ-KÜSTNER.

En 1963, MATSUMURA (132) publie l'observation suivante :

"Notre groupe, écrit-il, a eu l'occasion d'observer des épisodes de crises d'asthme dues à l'inhalation accidentelle de poudre réalisée pour la fabrication d'antigène ascaridien.

Tandis que l'assistant H, de notre département, broyait au mortier du liquide coelomique d'ascaris, desséché, deux assistants A et B furent exposés par inadvertance à cette manoeuvre. Après une dizaine de minutes, ils éternuèrent, puis présentèrent une dyspnée

importante que soulagea l'administration d'antihistaminique et d'éphédrine. Puis C pénétra dans la pièce, s'en alla au bout de peu de temps, et de même fut pris d'éternuements, puis de dyspnée expiratoire et fut soulagé par les mêmes moyens que les assistants A et B. D qui resta plus longtemps dans la pièce ne présenta que des éternuements. E et G, dans la pièce voisine, ne se plaignirent de rien, et H qui manipulait la poudre ne présenta que plus tard des épisodes d'éternuements.

Le même jour, des tests cutanés et des hémagglutinations furent pratiqués. On n'observa pas de différence entre les taux d'hémagglutination de ceux qui présentèrent les symptômes décrits ci-dessus et ceux qui furent indemnes. Toutefois les tests cutanés furent fortement positifs chez ceux qui présentèrent des symptômes d'asthme, tandis qu'ils furent négatifs ou très légèrement positifs chez les autres".

Une observation identique avait déjà été rapportée par un autre auteur japonais OTOYAMA (133), en 1958.

Une publication irlandaise de 1964, BARRY (134) donne une description des manifestations allergiques survenues chez deux laborantins qui manipulaient l'Ascaris.

Nous rapportons avec plus de détail des observations de sensibilisation aux antigènes parasitaires (Ascaris) survenues dans le laboratoire de Parasitologie (Service du Professeur GENTILINI).

Mademoiselle L., technicienne âgée de 20 ans, travaille depuis 1968 au laboratoire d'immunologie parasitaire où elle effectue quotidiennement la pesée d'antigènes parasitaires lyophylisés.

En 1970, au cours de ses manipulations, on note la brusque apparition d'une rhinite avec éternuements et coryza. Cet incident se répète les jours suivants dans des circonstances identiques. La cause déclenchante semble être un extrait lyophylisé d'organes génitaux d'ascaris suum.

Une enquête allergologique est entreprise. Aucun antécédent allergique personnel ou familial n'est retrouvé. La recherche d'une

épine irritative au niveau des voies aériennes supérieures et de l'arbre respiratoire s'avère infructueuse.

L'existence d'une hyperéosinophilie à 8 % n'est expliquée par aucune parasitose ; les examens de selles et sérologiques sont négatifs. Par contre, les tests épi-cutanés ou intradermiques, comme dans l'observation de MATSUMURA, sont très significatifs avec tous les extraits d'ascaris suum (ascaris total, liquide coelomique, organes génitaux).

Dès lors, Mademoiselle L. évite tout contact direct avec les antigènes incriminés. Cette précaution s'avère pour un temps favorable. Mais les manifestations allergiques vont se renouveler quelques mois plus tard, en se majorant et survenant dès que la technicienne pénètre dans un local où ces antigènes ont été préparés ou pesés.

Devant cette récidive avec apparition de crises d'asthme typique, l'activité professionnelle de Mademoiselle L. est modifiée.

Dans ce même laboratoire, plusieurs cas de sensibilisation sont décrits pour des sujets ayant ou non des contacts répétés avec l'allergène. L'expression clinique est polymorphe : conjonctivite allergique, prurit cutané, coryza, bronchite asthmatiforme.

Les mesures prophylactiques d'une telle sensibilisation sont difficiles à réaliser. Elles doivent intervenir au niveau de la préparation du conditionnement et de l'utilisation de l'antigène.

La préparation d'un extrait soluble ascaridien implique une dissection du parasite, son broyage, son extraction par congélation-décongélation successives, sa conservation par lyophilisation. Son utilisation pour le diagnostic sérologique par réaction de précipitation nécessite la reprise avec pesée d'une quantité déterminée d'extrait par unité de volume.

Il semble que la sensibilisation se fasse par inhalation d'acides gras volatils contenus dans les lyophilisats.

Au cours des différentes manipulations :

- le port d'un masque est illusoire.
- le recours à une pièce parfaitement ventilée, avec hotte

aspirante, paraît prioritaire.

- l'emploi de gants et blouses lavés après chaque utilisation doit limiter la dissémination de l'allergène.
- enfin, toute réduction des opérations par un conditionnement d'étanchéité définitif diminuerait d'autant les risques de sensibilisation.

T R O I S I E M E P A R T I E

PREVENTION

ASPECTS MEDICO-LEGAUX

PREVENTION

Mettre au point un programme de prévention, c'est tenir compte de la réalité du danger. Aucun programme n'atteindra son but sans la coopération de tout le personnel.

Le programme sera différent suivant la catégorie de laboratoire :

- il sera beaucoup plus astreignant dans le laboratoire de recherche où le risque est le plus élevé.
- il tiendra compte des activités dans ce laboratoire, en précisant les phases les plus dangereuses, les techniques utilisées, etc...

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Malgré toutes les mesures mises en oeuvre afin de prévenir toute contamination accidentelle, la prophylaxie individuelle est au premier plan [BAILLY (135)].

Le personnel devra être informé, sensibilisé au problème et ceci est également valable pour le personnel non directement engagé dans la recherche ou la manipulation d'agents infectants. Le danger est constant. Le fait d'avoir manipulé un parasite ou un champignon durant des années n'en diminue pas moins le risque d'accident.

Il serait bon d'entretenir régulièrement le personnel de tel ou tel accident survenu à l'un de ses confrères.

Le personnel devra connaître les gestes indispensables à effectuer en cas d'accident et ceux qu'il doit éviter : le coup d'éponge rapidement donné sur la paillasse où vient d'être renversé un liquide infestant...Il devra noter avec soin les incidents survenus afin qu'éventuellement un traitement préventif soit mis en route. La moindre plaie, la moindre érosion cutanée devra être prise en considération.

Nous l'avons vu, un certain nombre de gestes expose plus particulièrement le laborantin :

Le pipetage

Le danger de la pipette, instrument à usage si fréquent,a été souligné dès 1915, date à laquelle KISSKALT (136) rapporte le premier cas d'aspiration accidentelle survenue en 1895.

D'autres publications ont depuis insisté sur les risques que fait courir au laborantin l'usage de cet instrument (REITMANN et BRIGGS PHILIPS (137,138).

Une des utilisations les plus courantes de la pipette consiste à transférer un liquide infecté dans un tube à essai, une boîte de Pétri... D'après les études faites par les auteurs ci-dessus, il est évident que cette opération est responsable de la formation d'aérosols.

Un des accidents les plus fréquents, par ailleurs, est réalisé lorsque le laborantin, pour se rendre d'un récipient à un autre, laisse tomber une ou plusieurs gouttes de cette culture sur la paillasse.

De même, le laborantin se sert de sa pipette pour agiter le liquide d'un récipient.

Le fait de souffler dans une pipette est également responsable de la formation d'aérosols.

L'aspiration directe fait courir de grands risques, le minimum de précaution serait de garnir l'embout de la pipette d'un coton de garde.

Enfin, lorsque la pipette cesse de servir, il ne faut pas oublier qu'elle est encore infestée.

Recommandations pour l'usage de la pipette :

- si possible ne se servir d'une pipette que sous une hotte [WEDUM (139,140)], [NOVAK, ALG (120)].
- éviter l'aspiration directe pour prélever un liquide infectant.
- ne pas mélanger les liquides en soufflant.
- placer les récipients sur un linge imprégné de désinfectant, linge qui sera par la suite stérilisé.

- utiliser des récipients à fond plat pour déposer les pipettes ayant servi, mettre ces récipients à l'autoclave.

L'utilisation de seringues et d'aiguilles

De nombreux auteurs ont publié à ce sujet : ANDERSON (141), REITMAN (142), WEDUM (140), HANEL (143).

La formation d'aérosols est fréquente, lorsque l'on retire une seringue dont l'aiguille a traversé le bouchon en caoutchouc d'un récipient. L'aiguille vibre et ainsi se trouvent formés les aérosols. De même, en inoculant des animaux, il est nécessaire de désinfecter avant et après l'opération.

Il faut de même éviter à tout prix que l'aiguille ne se détache de la seringue, sous peine de voir se projeter le liquide sur le visage du laborantin, la paillasse, etc...

L'inoculation d'animaux doit être prudente, car si l'animal se débat, l'aiguille peut piquer la main du laborantin.

On peut recommander :

- de travailler sous hotte aspirante.
- de n'utiliser pour l'inoculation d'animaux que des seringues munies d'un système de blocage de l'aiguille.
- de travailler avec des gants.
- lorsque l'on retire une seringue dont l'aiguille traverse un bouchon de caoutchouc d'un récipient, d'envelopper l'aiguille et le bouchon d'un coton imbibé de désinfectant.
- de déposer les seringues qui ont servi dans un récipient, l'aiguille restant en place et dirigée alors vers le bas.
- de désinfecter soigneusement avant et <u>après</u> l'inoculation d'un animal.

De nombreuses situations exposent le laborantin [FAWCET (144)] un certain nombre de conseils peuvent être donnés :
d'après GUYOTJEANNIN (145)

- lutter contre l'onychophagie.

- interdire pour les femmes de se maquiller durant les heures de travail.
- interdire de fumer, de manger, de boire, dans le laboratoire.
- toute erreur technique pouvant se produire au cours de différentes manipulations (ex : chute et bris d'un tube de culture, souillure de toute nature) doit être immédiatement réparée avec le plus grand soin (désinfection du sol, de la paillasse, soins à l'opérateur).
- lors de la manipulation d'animaux qui peuvent se débattre, porter des gants, des bavettes, des lunettes protectrices ; il peut même être indispensable de revêtir un masque, une blouse de protection et d'opérer dans un endroit réservé. Dans les animaleries, les soigneurs doivent être protégés par des vêtements et des hottes particulières.
- utiliser de préférence des blouses de salles d'opérations, fermées dans le dos.
- ne pas porter à l'extérieur du laboratoire les vêtements de travail ; il est inconcevable de se rendre à la cantine en tenue de travail.
- mettre ses vêtements de ville dans un vestiaire hors du laboratoire : trop souvent ceux-ci sont suspendus à un portemanteau entre deux paillasses et s'imprègnent, tout au long du jour, des miasmes de l'air. L'idéal consisterait en la mise en place de doubles vestiaires séparés par un sas muni d'ultra-violet et de douches.
- toutes les manipulations sur des animaux inoculés doivent être faites par un personnel compétent. De même les soigneurs d'animaux devront être mis en garde contre les risques qu'ils encourent.
- les conseils pourraient être énumérés à l'infini. La conscience du danger doit être permanente, sans pour autant devenir obsessionnelle ; ainsi chaque geste, chaque opération, avant d'être effectués, seront-ils analysés de façon à éviter le geste réflexe qui est source de danger.

EQUIPEMENTS DE SECURITE

Le risque de contamination par voie aérienne est grand, du moins pour certains parasites ou champignons. De plus, la formation d'aérosols bactériens et viraux est fréquente et de tels agents sont aussi rencontrés dans le laboratoire qui s'occupe de parasitologie et de mycologie.

La contamination aérienne est dangereuse pour l'homme, mais elle entre en ligne de compte pour le travail (souillure de cultures...) la hotte aspirante est la base de cet équipement.

Toutes sortes de hottes sont sur le marché : soit hotte ouverte, soit hotte avec boîte à gants pour les opérations les plus dangereuses. On peut également utiliser des enceintes à flux laminaires - AKERS (146), FAVERO (147), CARBONELLE (148) - très efficaces. Le port de combinaisons surpressées est réalisée aux Etats-Unis pour les opérations les plus redoutables.

Bien évidemment, afin de réaliser une protection plus parfaite du personnel, il faut concevoir la sécurité en général et aménager des laboratoires fonctionnels. On ne devrait pas voir de cultures entreposées dans les couloirs, ou dans des locaux non exclusivement destinés à cet usage. Le bureau de travail ne devrait pas non plus se trouver au beau milieu des paillasses.

Une conception rationnelle du laboratoire s'impose .

Si le danger existe partout, il n'est pas de même importance : manipuler des oeufs d'oxyures n'équivaut pas et ne doit pas entraîner autant de précautions que manipuler C. Immitis.

Il faut donc définir dans le laboratoire, des zones en fonction du degré de contamination possible et du danger réel des agents manipulés. Ainsi, le but principal de la prévention sera d'éviter la contamination des zones propres par les zones souillées : entre deux endroits différents, entre les vestiaires pour vêtements de travail et ceux pour les vêtements de ville, etc...

Les zones les plus dangereuses ne doivent pas être traversées pour se rendre d'une zone propre à une autre.

Ainsi, on pourrait, par exemple, isoler davantage la zone souillée où la filtration de l'air serait particulièrement étudiée, communiquer avec elle par interphones, utiliser des guichets pour passer le matériel nécessaire.

Le problème des déchets doit être également envisagé.

Un laboratoire doit être facile à nettoyer (planchers, équipements, murs, etc...) Un éclairage par des rayons ultra-violets peut être réalisé en dehors des heures de travail. BRIGGS PHILIPS (149).

Les animaleries feront l'objet d'un aménagement spécial. Autant que possible, il faudrait éviter de se fournir en rongeurs auprès d'éleveurs artisanaux dont les animaux sont souvent parasités. L'incinérateur pour cadavres des animaux après autopsie doit être placé dans un endroit proche de l'endroit de dissection.

Du point de vue de la sécurité, il existe des installations perfectionnées. Il n'est pas possible, dans ce travail qui a pour but de sensibiliser au problème des accidents de laboratoire, de les citer tous. Il faudra néanmoins éviter l'anarchie dans le matériel, que la présence de matériel vétuste ne vienne pas compromettre la prévention déjà mise en place.

MESURES CONCERNANT LA SURVEILLANCE ET LE RECRUTEMENT DU PERSONNEL

A l'embauche, le personnel subira un examen médical en vue d'éliminer d'éventuelles contre-indications à l'exposition à des agents pathogènes, par exemple : tuberculose, diabète... Une I.D.R. et une radiographie pulmonaire sont donc systématiques.

Des examens médicaux doivent avoir lieu deux fois par an pour le personnel exposé à des contaminations (arrêté du 29 juin 1960 relatif aux mesures de prophylaxie, d'hygiène et de sécurité à prendre par l'administration hospitalière, en vue de la protection médicale de leur personnel, modifié par l'arrêté du 17 septembre 1968).

Chaque fois, à la rentrée d'un employé, pour arrêt de travail, une visite de reprise sera faite en vue de trouver un lien de causalité entre la maladie et le travail et de s'assurer que cet employé est bien apte à reprendre son travail.

VACCINATIONS

D'un intérêt limité en ce qui concerne exclusivement la parasitologie et la mycologie, elles n'en constituent pas moins une prophylaxie efficace contre certaines maladies susceptibles d'être contractées même dans les laboratoires qui nous intéressent.

En France, l'article 210 du Code de la Santé Publique (loi du 1er juillet 1954) rend obligatoire pour toute personne dont la profession expose à des risques de contamination, l'immunisation contre la variole, les fièvres typhoïde et para-typhoïde, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, et précise, par arrêté, les conditions dans lesquelles les vaccinations doivent être effectuées pour être valables.

Le B.C.G. est également obligatoire dans le cas où la cuti est négative et si le sujet a moins de 35 ans (arrêté du 29 juin 1960 modifié par l'arrêté du 17 septembre 1969 pour le personnel hospitalier).

Des mesures particulières, en ce qui concerne la parasitologie et la mycologie seront également prises. Nous en avons donné quelques exemples : éliminer des laboratoires qui travaillent sur C. Immitis les sujets dont le test cutané à la coccidioïdine est négatif, les sujets de race noire. Soumettre à une chimioprophylaxie les sujets travaillant sur le paludisme, etc...

REPARATION

Est considéré comme accident de travail, l'accident survenu au cours ou à l'occasion du travail (article L 415 du Code de la Sécurité Sociale).

Comme nous l'avons vu, dans 20 % des cas, la contamination est imputable à un accident ; la réparation ne pose pas de problème. Mais le plus souvent, il est bien malaisé d'en faire la preuve. De plus, en ce qui concerne notre sujet, seules figurent aux tableaux des maladies professionnelles, annexés au décret du 31 décembre 1946, les dermatophyties (n° 46).

VALENT et CAVIGNEAUX proposent un système plus équitable (8) :

> "On pourrait, comme cela a été fait en Allemagne, établir une liste des maladies susceptibles d'être contractées en laboratoire, en se basant sur leur fréquence aux postes exposés. Le délai de prise en charge serait égal à la durée de période d'incubation.
> Ou alors, on peut, pour chaque affection dont la fréquence permet de retenir son caractère professionnel, prévoir un tableau.
> Cependant, on exclut un certain nombre de maladies beaucoup plus rares. Pour celles-ci, on peut prévoir une procédure spéciale faisant appel à des experts qui auraient à décider du caractère professionnel de l'affection".

CONCLUSIONS

Les accidents survenant dans les laboratoires sont de plus en plus nombreux ; les laboratoires qui s'occupent plus particulièrement de parasitologie et de mycologie n'y ont pas échappé. Il ne suffit pas d'admettre leur existence. La prévention passe par une meilleure connaissance des agents pathogènes en cause, des modalités exactes de la contamination.

Dans une première partie, afin de mieux situer le problème, nous avons envisagé des généralités sur les accidents de laboratoire. Pour cela, nous nous sommes référés principalement aux enquêtes de SULKIN et PIKE, ainsi qu'à la Thèse de Madame VALENT. Malheureusement, il est difficile de se faire une idée exacte de la fréquence des accidents : tous les cas ne sont pas publiés et les chiffres donnés reflètent mal la réalité. PIKE ne dénombre actuellement que 93 parasitoses accidentelles dont 2 ont été fatales, ainsi que 258 mycoses dont 5 fatales. Nous avons ensuite indiqué les principales causes ; là encore leur étude est malaisée car on ne retrouve la notion d'un épisode inoculant que dans moins de 20 % des cas. Un certain nombre de gestes expose particulièrement le laborantin (e): le pipetage, le travail avec une seringue lors de l'inoculation des animaux, les accidents tels que le bris de verrerie souillée.

Dans une deuxième partie, nous avons entrepris l'étude des principales mycoses et parasitoses susceptibles d'être acquises en laboratoire, l'illustrant du maximum d'observations trouvées dans la littérature. Le mode de contamination a été signalé chaque fois que possible, ainsi que les moyens spécifiques de prévention.

La venue de nouvelles techniques immunologiques nous a fait envisager les accidents de type allergique occasionnés par les manipulations ou la fabrication d'antigènes.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons proposé des méthodes de prévention : méthodes basées d'une part, sur la prophylaxie individuelle (information du personnel, prise de conscience de la réalité du danger), d'autre part, sur une meilleure structuration du laboratoire.

La réparation des maladies professionnelles a été abordée enfin.

Sensibiliser au problème des accidents de laboratoire a été le but de ce travail afin que chacun oeuvre pour en faire diminuer le nombre.

Vu le Président de Thèse :

Pr. M. GENTILINI

Vu le Doyen de la Faculté :

Pr. P. CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

INTRODUCTION :

1. La santé des migrants - Comité médical et médico-social d'aide aux migrants.
   Editions Droit et Liberté, 1972, p. 187.

GENERALITES :

2. SULKIN,S.E. ; PIKE, R.M.
   Survey of laboratory-acquired infections
   Amer. J. Public Health, 1951, 41, n° 7, 769-781.

3. SULKIN, S.E. ; PIKE, R.M.
   Laboratory-acquired infections
   J.A.M.A., 1951, 147, 1740-1745.

4. PIKE, R.M. ; SULKIN, S.E.
   Occupational hazards in microbiology
   The scientific Monthly, 1952, 75, n° 4, 22-227.

5. SULKIN, S.E.
   Laboratory acquired infections
   Bacteriol. Rev., 1961, 25, 203-209.

6. PIKE, R.M. ; SULKIN, S.E. ; SCHULZE, M.L.
   Continuing importance of laboratory-acquired infections
   Amer. J. Public Health, 1965, 55, n° 2, 190-199.

7. VALENT, C.
   Les risques infectieux dans les laboratoires de bactériologie
   Thèse Paris, 1970, n° 468, 49.

8. VALENT, C. ; CAVIGNEAUX, A.
   Les risques infectieux dans les laboratoires de bactériologie
   Arch. Mal. Prof., 1970, 31, n° 9, 491-495.

9. HINTON, W.A.
   Acute infectious hepatitis. A hazard for workers in blood testing laboratories
   Pub. Health Lab., 1947, 5, 2.

10. BRIGGS PHILIPS, G.
    Microbiological hazards in the laboratory
    J. Chemical, 1965, Ed 42, A-43, A-117

11. LOONEY, J.M. ; STEIN, T.
    Coccidioïdomycis : The hazard involved in diagnostic Procedures, with report of a case
    New Eng. J. Med., 1950, 242, 77

ANIMALERIES :

12. ASSELIN, G.H.
Les risques professionnels et leur prévention dans les laboratoires de biologie
L'Hopital et l'aide sociale à Paris, 1966, 41, 612-624.

13. JEMSKI, PHILLIPS
Microbiological safety - equipment
Laboratory animal care, 1963, 13.

PALUDISME :

14. PAYARD, J.
Paludisme transfusionnel
Presse Med., 1971, 79, n° 42, 1859.

15. GARNHAM, P.C.C.
A new subspecies of Plasmodium Cynomolgi
Riv. Parassit., 1959, 20, 273.

16. DON EYLES, D.E. ; COATNEY, G.R. ; GETZ, M.E.
Vivax-type Malaria parasite of macaques transmissible to man
Science, 1960, 131, 1812-1813.

17. SCHMIDT, L.H.
The transmission of Plasmodium Cynomolgi to man
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1961, 10, 679.

18. MOST, H.
Plasmodium cynomolgi malaria ; accidental human infection
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1973, 22, 157.

19. CROSS, J. ; MEI YUAN HSU-KUO ; JIH CHING LIEN
Accidental human infection with plasmodium Cynomolgi Bastianelli
South East Asian J. of Trop. Med. an Public Health, 1973, 4, n° 4, 481-483.

LEISHMANIOSE :

20. CHUNG-CHOW, L.V.
The first two cases of transfusion Kala-Azar Chinese
Medic. Journal, 1948, 66, 325-326.

21. ANDRE, R. ; BRUMPT, L. ; DREYFUS, B. ; PASSELECQ, A. ; JACOB, S.
Leishmaniose cutanée, leishmaniose cutanéo-ganglionnaire et Kala-Azar transfusionnel
B.M. Soc. Med. Hop. Paris, 1957, 73, n° 25-26, 854-860.

22. GAYLA, A. ; PERROT, R. ; Melle MARQUES ; Mme LEYRAT
Sur un cas de Kala-Azar d'origine transfusionnelle chez un nourrisson de 8 mois. Présence de leishmanies dans le sang. Guérison
Arch. Fses. Pédiâtrie, 1957, 14, 7, 732-734.

23. SAVIN, A.
A propos d'un cas de Kala-Azar infantile par transfusion. Constatation de leishmanies dans le sang du malade. Guérison
Thèse Paris, 1957, n° 962.

24. SYMMERS, W.
Leishmaniasis acquired by contagion. A case of marital infection in Britain
Lancet, 1960, 127-132.

25. HUI-LAN-CHUNG
An early case of Kala-Azar, possibly an oral infection in the laboratory
National Med. J. China, 1931, 17, 617-621.

26. MATHRESON, D.R. ; WATSON, B.A.
Clinical notes, suggestions and new instruments - Kala-Azar
J.A.M.A., 1939, 112, 308.

27. TERRY, L.L. ; LEWIS, J.L. ; SESSONS, S.M.
Laboratory infection with Leishmania Donovani. A case report
Amer. J. Trop. Med., 1950, 30, 649.

28. HUNTER, D.
A martyr to science
Lancet, 1936, 231, 1131

29. SEN GUPTA, P.C. ; DAS GUPTA C.R.
Cutaneous lesions following inoculation of live culture of Leishmania Donovani in man
Indian Med. Gaz., 1951, 1, 86.

TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE :

30. NODENOT, L.
Note sur une infection accidentelle avec une souche de T. Gambiense
Bull. Soc. Path. Exot., 1949, 42, n° 1, 16.

31. FROMENTIN, H.
Trypanosomiase humaine accidentelle à T. Gambiense
Considérations sur la souche infestante et sur la réponse de l'organisme
Bull. Soc. Path. Exot., 1959, 52, 181-188.

32. FAIRBAIRN, H.
The infectivity to man of syringe-passaged strain of T. Rhodesiense and T. Gambiense
Ann. Trop. Med. Paras., 1956, 50, n° 2, 167-171.

MALADIE DE CHAGAS :

33. VERGNES, P.
Contribution à l'étude clinique, biologique, et au traitement de la maladie de Chagas. A propos d'une contamination accidentelle par Trypanosoma Cruzi.
Thèse Université Paul-Sabatier, Toulouse, 1973.

34. BRUMPT, E.
Précis de Parasitologie
Masson, 6ème Edition, 1948.

35. HERR, A. ; BRUMPT, L;
Un cas aigu de maladie de Chagas contractée accidentellement au contact de triatomes mexicains.
Bull. Soc. Path. Exot., 1939, 32, 565-571.

36. ARONSON, P.R.
Septicemia from concommitant infection with Trypanosoma Cruzi and Neisseria Perflava. First case of laboratory-acquired Chagas'disease in the United States
Ann. Int. Med., 1962, 57, N° 6, 994-1000.

37. COUDERT, J. ; DESPEIGNES, j. ; BATTESTI, M.R. ; MICHEL-BRUN, J.
Un cas de maladie de Chagas par contamination accidentelle de laboratoire avec Trypanosoma Cruzi
Bull. Soc. Path. Exot., 1964, 57, n° 2, 208-213.

38. BOUVRY, M.
Infection de laboratoire par Trypanosoma Cruzi. Etudes clinique et thérapeutique (analyses)
Gaz. Med., 1964, 71, N° 23, 4009-4010.

39. MELZER, H. ; KOLLERT, W.
Ein Beitrag zur Klinik und Therapie der Chagas Krankheit
Deuts. Med. Woch., 1963, 88, n° 8, 368-377.

40. PIZZI, T. ; NIEDMANN, G. ; JARAPA, A.
Communicacion de tres casos de enfermadad de Chagas aguda procucidos por infecciones accidentales de laboratorio
Bol. Chil. parasit., 1963, 18, 2, 32-36.

41. KÖBERLE, F.
La maladie de Chagas. Sa pathogénie et son importance épidémique
Zschr. f. Tropenmed. u. Parasit., 1959, 10, 236-268.

TOXOPLASMOSE :

42. Nicolle, M.M.C. ; MANCEAUX, L.
Sur un protozoaire nouveau du Gondii
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1909, 4, 97.

43. SPLENDORE, A.
Un nuovo protozoa parasite de conigli
Rev. Soc. Scient. Sao Paulo, 1908, 3, 109.

44. JANKU, J.
Pathogenesis and pathologic anatomy of coloboma of the macula lutea in an eye of normal dimensions and in a microphtalmic eye with parasite in the retina
Casop. Lék. Cesk., 1923, 62, 1021, 1052, 1081, 1111 et 1138.

45. TORRES, C.M.
Sur une nouvelle maladie de l'homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire, très proche du Toxoplasma et de l'encephalitozoon
Compt. Rend. Soc. de Biol., 1927, 97, 1178-1181.

46. WOLF, A. ; COWEN, D.
Granulomatous encephalomyelitis due to an encephalitozoan (encephalitozoic encephalomyelitis) : a new protozoan disease of man
Bull. Neurol. Inst. New-York, 1937, 6, 306.

47. FRENKEL, J.K.
Pathogenesis, diagnosis and treatment of human toxoplasmosis
J.A.M.A., 1949, 140, 369-377.

48. DESMONTS, G.
Une découverte importante : le cycle naturel du toxoplasme
Presse Med., 1971, 79, 11, 471-474.

49. WORK, K ; HUTCHINSON, W.M.
A new cystic form of toxoplasma Gondii
Acta Path. Microbiol. Scandinav., 1969, 75, 191-192.

50. DUBEY, J.P. ; MILLER, N.L. ; FRENKEL, J.K.
Characterization of the new fecal form of Toxoplasma Gondii
Journal of parasit., 1970, 56, 447-456.

51. DUBEY, J.P. ; MILLER, N.L. ; FRENKEL, J.K.
The Toxoplasma Gondii oocyst from cat feces.
Journ. Exp. Med., 1970, 132, 636-662.

52. FRENKEL, J.K., DUBEY, J.P. ; MILLER, N.L.
Toxoplasma Gondii : fecal forms separated from eggs of the nematode Toxocara Cati.
Science, 1969, 164, 432-433.

53. FRENKEL, J.K. ; DUBEY, J.P. ; MILLER, N.L.
Toxoplasma Gondii : fecal stages identified as coccidian occysts.
Science, 1970, 176, 893-896.

54. STROM, J.
Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults
Acta Med. Scand., 1951, 139, 244-252.

55. SEXTON, R.C. jun. ; EYLES, D.E. ; DILLMAN, R.E.
Adult toxoplasmosis
Amer. J. Med., 1953, 14, 366-377.

56. GIROUD, P. ; LE GAC, P. ; ROGER, F. ; GAILLARD, J.A.
Toxoplasmose de l'adulte
Sem. Hop. Paris, 1953, 29, 4036-4039.

57. BROWN, J. ; JACOBS, L.
Adult toxoplasmosis : report of a case due to laboratory-infection
Ann. Intern. Med., 1956, 44, 565-572.

58. WETTINGFIELD, R.F., ROWE, J. ; EYLES, D.E.
Ann. Intern.Med. 1956, 44, 557.

59. SABIN, A.B. ; EICHENWALD, H. ; FELDMAN, H.A. ; JACOBS, L.
Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man
J.A.M.A., 1952, 150, 1063-1069.

60. BEVERLEY, J.K.A. ; SKIPPER, E. ; MARSHALL, S.C.
Acquired toxoplasmosis, with a report of a case of laboratory infection
Brit. Med. J., 1955, 1, 577-578.

61. HORMAN, J.
Laborinfekt mit Toxoplasma gondii : beitrag zum klinischen Bild der Akuten Erwach senetoxoplasmose
Ztschr. f. d. ges. Inn. Med., 1955, 10, 150-152.

62. MOHR, W.
Die toxoplasmose. Vortrage der toxoplasmose Besprechung von 21 und 22 März 1953 im Hamburger Tropeninstitut, 37-38.
Banaschereski, Munich.

63. THALHAMMER, O.
Zwei bemerkenswerte Falle frischer Toxoplasma-infektion
Ost. Z. Kinderheilk, 1954, 10, 316.

64. THALHAMMER, O.
Die toxoplasmose bei Mensch und Tier
Wilhelm Mandrich, Vienna, 1955, 213.

65. KAYHOE, D.E., JACOBS, L. ; BEYE, H.K. ; McCULLOUGH, N.B.
Acquired toxoplasmosis. Observations on two parasitologically proved cases treated with Pyrimethamine and Triple sulfonamides
New Eng. J. Med., 1957, 257, n° 26, 1247-1254.

66. SIIM, J.
Pathogenic aspects of human acquired toxoplasmosis
Surv. Ophtalm., 1961, 6, 781.

67. RAWAL, B.D.
Laboratory infection with toxoplasma
J. Clin. Path., 1959, 12, 59-61.

68. NEU, H.C.
Toxoplasmosis transmitted at autopsy
J.A.M.A., 1967, 202, 8, 844-845.

69. FIELD, P.R. ; MOYLE, G.G. ; PARNELL, P.M.
The accidental infection of a laboratory worker with Toxoplasma Gondii
Med. J. Aust., 1972, 2, 59, n°4, 196-198.

70. WRIGHT, W.H.
Amer. J. Clin. Path., 1957, 28, 1.

71. STRAUB, W.
Toxoplasmose des auges.
Bibl. Ophtal., 1955, 41, (Basel)

72. VAN SOESTBERGEN, A.A.
Ned. T. Geneesk., 1957, 101, 1649.

PROTOZOOSES DIGESTIVES :

73. CROSNIER, R.
Amibiase et maladies professionnelles
Bull. Acad. Nat. Med., 1962, 126, n° 21-22-23, 519-522.

74. McCRACKEN, A.W.
Natural and laboratory-acquired infection by Isospora Belli
South. Med. J., 1972, 65, n° 7, 800 et 818.

HELMINTHIASES :

75. LOOSS, A.
Zur Lebensgeschichte des Ankylostoma duodenale
Cbl. Bakt. 1898, 24, 441-449 et 483-488.

76. LOOS, A.
The anatomy and life history of Ancylostoma Duodenale
A Monograph Rec. Egyptian Gout. Sch. Med., 1905-1911, III, 166.
IV, 446.

77. ASHTON, C.R. ; BERESFORD, O.D.
Fasciolasis
British Med. J., 1974, 2, 121.

DERMATOPHYTIES :

78. LASAGNI, A.; ALESSI, E.
Infections par dermatophytes chez les techniciens et les manipulateurs de laboratoires
Minerva Derm., 1972, 107, 6, 218-222.

79. VILANOVA, X. ; CASANOVAS, M.
Observations cliniques et mycologiques sur une épidémie de trichophytie transmise à l'homme par le lapin
Presse Med., 1951, 59, 1760.

80. DOLAN, M.M. ; KLINGMAN, A.M. ; KOBYLINSKI, P.G. ; MOTSAVAGE, M.A.
Ringworm epizootics in laboratory mice and rats : experimental and accidental transmission of infection
J. Invest. Derm., 1958, 30, 23.

81. FUENTES, C.A. ; ABOULAFIA, R.
Trichophyton mentagrophytes from apparently healthy guinea pigs
Arch. Derm. Syph., 1955, 71, 478.

82. KAPLAN, W.
Epidemiology and public health significance of ringworm in animals
Arch. Derm. Syph., 1967, 96, 404.

83. PINETTI, P. ; ORRU, A. ; FERRARI, L.
Dermofizie umane d'origine animale con particolare riguardo alla micopatologia della Sardegna
Rassegna Med. Sarda, 1967, 70, 591.

84. DEGOS, R. ; GUILAINE, J. ; BADILLET, G.
Une maladie professionnelle en extension : la trichophytie murine des laborantines
Ann. Derm. Syph., 1968, 95, 161.

85. MARCHIONONI, A. ; GOETZ, H.
Die pilzkrankheiten der haut durch Dermatophyten in Handbuch der Haut und Geschlechts-krankheiten, vol. IV/3, 125, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.

86. THIERS, H.
Contaminations mycosiques professionnelles en milieu hospitalier
Bull. Soc. Franc. Derm., 1963, 70, n° 1, 46-48

87. ASSELIN, G.H. ; BENARD, P. ; CABASSON ; DELPLACE, Y.
Dermatophyties professionnelles d'origine animale
Arch. Mal. Prof., 1968, 29, 329-332.

88. ALTERAS
Human infection by Trichophyton Mentagrophytes from rabbits
Mykosen, sept. 1969, 12, 543-544.

89. ANDLAUER, P. ; BREJOUX, G.
Les mycoses transmises par les animaux de laboratoire
Arch. Mal. Prof., 1970, n° 31, 311-314.

90. MERKLEN, F.P. ; BUZACOUX, J.
Les trichophyties des laborantines
Entretiens de Bichat, 1970
in : M.P., n° 409, 62

91. ARIEVITCH, A.M.
Les maladies mycotiques professionnelles
Vestnik. Dermatol. i. Vener., 1962, n° 1, 3-9

92. ROWSELL, H.C.
Mycoses infectieuses des animaux transmissibles à l'homme
Amer. J. Med. Sc., 1963, 245, 3, 333-344.

93. GOTZ, H.
Les infections fongiques et l'activité professionnelle
Arbeitsmed., Socialmed., Arbeitshyg., 1966, 1, n°3, 85-87.

SPOROTRICHOSE :

94. Sistemic mycoses. A Ciba Foundation Symposium
J.A. Churchill, Ltd, Londres, 1968, 287.

95. HARREL, E.R.
The known and the unknown of the occupational mycoses
Industrial Medecine and Surgery, Miami, 1964, 33, n° 5, 306-307

HISTOPLASMOSE :

96. FURCOLOW, M.L. ; GUNTEROTH, W.G. ; WILLIS, M.J.
The frequency of laboratory infection with Histoplasma Capsulatum. Their clincal and X-ray characteristics.
J. Lab. and Clin. Med., 1952, 40, 182-187.

97. NILSEN, A. ; PALDROK, H.
A laboratory infection caused by Histoplasma capsulatim
Acta Dermat. Venereol., 1953, 33, 329-341.

98. DICKIE, H.A. ; MURPHY, M.E.
Laboratory infection with Histoplasma Capsulatum
Amer. Rev. Tuberc., 1955, 72, 690.

99. HARTUNG, M. ; SALFELDER, K.
Un cas mortel d'Histoplasmose professionnelle chez un mycologue
Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Berlin, 1962, 19, n° 3, 270-289.

100. CHICK, E.W. ; BAUMAN, D.S. ; LAPP, N.L. ; MORGAN, W.K.C.
A combined field and laboratory epidemic of hostoplasmosis
Amer. Rev. Resp. Dis., 1972, 105, n° 6, 968-971.

COCCIDIOIDOMYCOSE :

101. DICKSON, E.C.
"Valley fever" of the San Joaquim Valley and fungus coccidioïdes
Calif. West. Med., 1937, 47, 151.

102. DICKSON, E.C. ; GIFFORD, M.A.
Coccidioïdes infection (coccidioïdomycosis)
Arch. Int. Med., 1938, 62, 853.

103. TOMLINSON, C.C. ; BANCROFT, P.
Granuloma coccidioïdes ; further observations on the use of antimony and potassium tartrate and the Roentgen rays in treatment; report of an additional case
J.A.M.A., 1934, 102, 36.

104. TOMLINSON, C.C., PANCROFT, P.
Coccidioïdes granuloma : case responding favorably to antimony and potassium tartrate.
J.A.M.A., 1928, 91, 947.

105. TOMLINSON, C.C. ; BANCROFT, P.
Granuloma coccidioïdes
J.A.M.A., 1934, 102, 36.

106. TOMLINSON, C.C.
Coccidioïdes granuloma
Med. Clin. North America, 1928, 12, 457.

107. BUSH, J.D.
Coccidioïdomycosis
J. Med. Ass. Alabama, 1943, 13, 159.

108. SMITH, C.E.
Coccidioïdomycosis
Med. Clin. North America, 1943, 27, 790.

109. WILLET, F.M. ; WEISS, A.
Coccidioïdomycosis in southern California : report of a new endemic area with a review of 100 cases
Ann. Int. Med., 1945, 23, 349.

110. GOLDSTEIN, D.M. ; Mac DONALD, J.B.
J.A.M.A., 1944, 124, 557.

111. KEENEY, E.L.
Bull. Johns Hoph. hosp., 1946, 78, 113.

112. NABARRO, J.D.N.
Primary pulmonary coccidioïdomycosis ; case of laboratory infection in England.
Lancet, 1948, 1, 982.

113. SMITH, D.T. ; HARREL, E.R.J.
Fatal coccidioïdomycosis. A case of laboratory infection
Amer. Rev. Tuberculosis, 1948, 57, 4, 368-374.

114. TRIMBLE, J.R. ; DOUCETTE, J.
Primary cutaneous coccidioïdomycosis : report of a case of laboratory infection
Arch. Derm. (Chicago), 1956, 74, 405-410.

115. IZZO, R.; BONFIGLIOLI, H.; MARTINEZ, H.
Primo infeccion pulmonar de laboratorio procucida por coccidioïdes immitis
Prensa Med. Argent., 1952, 39, 2131.

116. JONHSON, J.E.
Laboratory-acquired coccidioïdomycosis : a report of 210 cases
Ann. Intern. Med., 1964, 60, 6, 941-956.

117. KRUSE, B.S.
Potential aerogenic laboratory hazards of coccidioïdes immitis
Amer. J. Clin. Path., 1962, 37, 150.

118. HUPPERT, H.
A technique for the safe handling of coccidioïdes immitis cultures
J. Lab. and Clin. Med., 1957, 50, 158-164.

119. GUYTON, H.G. ; BUCHANAN, L.M. ; LENSE, F.T.
Evaluation of respiratory protection of contagion masks
Appl. Microbiol., 1956, 4, 141-143.

120. PHILLIPS, G.B. ; NOVAK, F.E., ALG, R.L.
Portable inexpensive plastic safety hood for bacteriologists
Appl. Microbiol., 1955, 3, 216-217.

BLASTOMYCOSE :

121. EVANS
A clinical report of a case of Blastomycosis of the skin from accidental inoculation
J.A.M.A., 1903, 40, 1772-1775.

122. WILSON, J.W.
Primary cutaneous North-American Blastomycosis
Arch. Derm. Syph., 1955, 71, 39-45.

123. SCHWARTZ, J., BAUM, G.L.
Blastomycosis
Amer. J. Clin. Path., 1951, 21, 999-1029.

124. HARREL ; CURTIS
North American Blastomycosis
Amer. J. Med., 1959, 27, 750-756.

125. DENTON, J.F. ; DI SALVO, A.F. ; HIRSCH, M.L.
Laboratory-acquired North-American Blastomycosis
J.A.M.A., 1967, 199, n° 12, 935-936.

126. BAUM, G.I. ; LERNER, P.I.
Primary pulmonary Blastomycosis. A laboratory-acquired infection
Ann. Intern. Med. 1970, 73, 263-265.

127. DE MONBREUN, W.A.
Experimental Chronic cutaneous Blastomycosis in monkeys
A study of etiologic agent
Arch. Derm. Syph., 1935, 31, 831-854.

MANIFESTATIONS ALLERGIQUES :

128. SPRENT, J.F.A.
On the toxic and allergic manifestations produced by the tissues and fluids of Ascaris.
I. Effect of different tissues.
J. Infect. Dis., 1949, 84, 221-229.

129. SPRENT, J.F.A.
On the toxic and allergic manifestations produced by the tissues and fluids of Ascaris.
II. Effect of different chemical fractions on worm-free infected and sensitized guinea pigs
J. Infect. Dis., 1950, 86, 146-158.

130. SPRENT, J.F.A.
On the toxic and allergic manifestations produced by the tissues and fluids of ascaris
III. Hypersensitivity through infection in the guinea pig
J. Infect. Dis., 1951, 88, 168-177.

131. BARRY ; GIRGES, R.
Pathogenic factors in ascaridiasis
J. Trop. Med. Hyg., 1934, 37, 209.

132. MATSUMURA, T.
Ascaris allergy
Gunma J. of Med. Sc., 1963, 12, n° 1, 186-226.

133. OTOYAMA, K.
Observation of accident of asthma-like symptoms due to inhalation of ascaris powder
Acta Paediat. Jap., 1958, 64.

134. BARRY, J.M. ; O'ROURKE, J.F.
Sensitivity to Ascaris in laboratory-workers
J. Irish Med. Ass., 1964, 54, 47-48.

PREVENTION :

135. BAILLY, M.
La formation du personnel de laboratoire
Hôp. (l') à Paris, 1971, n° 4, 377-382.

136. KISSKALT, K.Z.
Laboratory infections with typhoïd bacilli
Hyg. Infektionskrankh, 1915, 80, 145.

137. REITMAN, M. ; BRIGGS PHILLIPS, G.
Biological hazards of common laboratory procedures
I- The pipette
Amer. J. Med. technol., 1955, 21, 338-342.

138. PHILLIPS, G.B. ; BAILLEY, S.P.
Hazards of mouth pipetting
Amer. J. Med. technol., 1966, 32, 127-129.

139. WEDUM, A.G.
Non-automatic pipetting devices for the microbiologic laboratory
J. Lab. and Clin. Med., 1950, 35, 648-651.

140. WEDUM, A.G.
Bacteriological safety
Am. J. Pub. Health, 1953, 43, 1428-1437.

141. ANDERSON, R.E. ; STEIN, L. ; MOSS, M.L. ; GROSS, N.H.
Potential infectious hazards of common bacteriological techniques
J. Bact., 1952, 64, 473-481.

142. REITMAN, M. ; MOSS, M.L. ; HARSTAD, J.B. ; ALG, R.L.; GROSS,N.H.
Potential infectious hazards of common bacteriological techniques ; the handling of lyophilized culture
J. Bact., 1954, 68, 545-548.

143. HANEL, E; ALG, R.L.
Biological hazards of common laboratory procedures
II. The hypodermic syringe and needle
Amer. J. Technol., 1955, 21, 343-346.

144. FAWCET, H.H.
Exposures of personnel to laboratory hazards
American Industrial Hygiène Association Journal, Westmont, U.S., août 1972, 33, n° 8, 559-567.

145. GUYOTJEANNIN, Ch.
Les risques infectieux dans les laboratoires de bactériologie
Paris I.N.R.S., 1971, 92
Brochure I.N.R.S., n°460

146. AKERS, R.L. ; WALKER, R.J. ; SABEL, F.L. ; McDADE, J.J.
Development of a laminar air-flow biological cabinet
American Industrial Hygiène Association Journal, Westmont, U.S., 1969, 30, 177.

147. FAVERO, M.S. ; BERQUIST, K.R.
Use of laminar air-flow equipment in microbiology
Applied Microbiol., 1968, n° 16, 182.

148. CARBONNELLE, PH.
Etudes bactériologiques des enceintes à flux laminaire
Application à la prévention des contaminations de laboratoire
Thèse Med., Lille, 1973, 153.

149. PHILLIPS, G.B. ; HANEL, E.
Use of ultra-violet radiation in microbiological laboratories
U.S. Government Res. Rep., 1960, 34, 122.